

ISSN 1813-1905 (print)  
ISSN 2312-1017 (online)



2(86) `2024

YAKUT MEDICAL JOURNAL



# ЯКУТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Учредитель  
ФГБНУ «Якутский научный центр  
комплексных медицинских проблем»

Главный редактор  
Романова А.Н., д.м.н.

Редакционная коллегия:  
зам. гл. редактора и ответств. секретарь  
Софронова С.И., к.м.н.,  
научный редактор  
Бурцева Т.Е., д.м.н.

Редакционный совет:  
Афтанас Л.И., д.м.н., профессор,  
акад. РАН (Новосибирск)  
Воевода М.И., д.м.н., профессор,  
акад. РАН (Новосибирск)  
Иванов П.М., д.м.н., профессор (Якутск)  
Крюбези Эрик, MD, профессор (Франция)  
Максимова Н.Р., д.м.н. (Якутск)  
Нельсон Дебора, MD, профессор (США)  
Одланд Джон, MD, профессор (Норвегия)  
Пузырев В.П., д.м.н., профессор,  
акад. РАН (Томск)  
Рёутио Арья, MD, PhD, профессор (Финляндия)  
Слепцова С.С., д.м.н., профессор (Якутск)  
Федорова С.А., д.б.н. (Якутск)  
Хусебек Анне, MD, профессор (Норвегия)  
Хуснутдинова Э.К., д.б.н., профессор (Уфа)  
Часнык В.Г., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

Редакторы  
Чувашова И.И.,  
Кононова С.И.,  
(англ.яз.) Посельская Н.В.

Компьютерная верстка  
Санниковой М.И.

Адрес издательства, редакции:  
677000, г. Якутск, Ярославского, 6/3,  
тел./факс (4112) 31-9394,  
e-mail: yscredactor@mail.ru  
ymj-red@mail.ru  
http: // www.ymj.mednauka.com

НАУЧНО – ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ  
ЯКУТСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА  
КОМПЛЕКСНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ПРОБЛЕМ

*Издаётся с 2003 г.  
Периодичность 4 раза в год*

*Зарегистрирован Управлением Федеральной службы  
по надзору в сфере связи, информационных технологий  
и массовых коммуникаций по Республике Саха (Якутия)  
от 13.12.2016 г.*

*Регистрационный номер ПИ №ТУ14-00579*

*Подписной индекс: 78781  
Цена свободная*

*Журнал включен:*

*в утвержденный ВАК РФ Перечень ведущих рецензируемых научных  
журналов и изданий, в которых рекомендована публикация основных  
научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней  
доктора и кандидата наук по биологическим наукам и медицине*

*в Российский индекс научного цитирования*

*в международную справочную систему «Ulrich's International Periodical  
Directory»*

*в международную базу цитирования «Web of Science»*

## СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

## Оригинальные исследования

- Николаев В.М., Краснова Н.М., Асекритова А.С., Татарина О.В., Буре И.В., Сычев Д.А.  
Анализ уровня экспрессии циркулирующих микроРНК в крови у пациентов с болезнью Альцгеймера
- Бахир М.Д., Сыдыкова Л.А., Климова Т.М., Бурцева Т.Е.  
Гликемический контроль и показатели липидного спектра крови у больных сахарным диабетом 2 типа в Республике Афганистан
- Таппахов А.А., Нижегородова О.С.  
Распространенность стереотипий среди взрослых без неврологических расстройств и интеллектуального снижения
- Романов Г.П., Пшенникова В.Г., Терютин Ф.М., Соловьев А.В., Федорова С.А., Барашков Н.А.  
Доля и структура ассортативных браков по глухоте в Республике Бурятия
- Адиева Г.Ф., Ларионова Т.К., Даукаев Р.А., Аллаярлова Г.Р., Зеленковская Е.Е., Афонкина С.Р., Усманова Э.Н.  
Возрастные и половые особенности содержания химических элементов в волосах жителей г. Уфы
- Боескорова С.Г., Афонская М.В., Аргунова В.М., Бурцева Т.Е., Раупов Р.К., Калашникова Э.М., Часнык В.Г., Костик М.М.  
Клинико-эпидемиологическая характеристика системной красной волчанки в Республике Саха (Якутия)
- Румянцев Е.К., Томтосова Е.В., Николаев В.М.  
Уровень показателей системы глутатиона и перекисного окисления липидов в крови больных раком легкого
- Бочуров А.А., Павлова Н.И., Крылов А.В., Кононова С.К.  
Ассоциация полиморфизма rs9939609 гена *FTO* с индексом массы тела в популяции якутов

## Методы диагностики и лечения

- Ушницкий И.Д., Борисов Н.И., Пинелис И.С., Юркевич А.В.  
Способ улучшения фиксации полных съёмных протезов на беззубой верхней челюсти при помощи последовательно-замкнутых клапанных зон
- Зурнаджянц В.А., Кчибеков Э.А., Джабраилов Р.А.  
Малоинвазивный метод хирургического лечения эпителиального копчикового хода

## Организация здравоохранения, медицинской науки и образования

- Иванов Д.О., Орел В.И., Петренко Ю.В., Ким А.В., Середина В.М., Гурьева Н.А., Смирнова В.И., Шарафутдинова Л.Л., Булдакова Т.И., Кулев А.Г., Ушкац А.К., Рослова З.А., Каканов А.М.  
Внешний аудит как инструмент совершенствования медицинской помощи

## Гигиена, санитария, эпидемиология и медицинская экология

- Старкова К.Г., Долгих О.В., Алексеев В.Б., Казакова О.А., Легостаева Т.А.  
Роль полиморфизма *GSTP1 Ile105Val* в развитии аллергопатологии у детского населения индустриального центра Западного Урала

## Original research

- 5 Nikolaev V.M., Krasnova N.M., Asekritova A.S., Tatarina O.V., Bure I.V., Sychev D.A.  
Analysis of the expression level of circulating microRNAs in the blood of patients with Alzheimer's disease
- 9 Baheer M.D., Sydykova L.A., Klimova T.M., Burtseva T.E.  
Glycemic control and blood lipid parameters in patients with type 2 diabetes mellitus in the Republic of Afghanistan
- 13 Tappakhov A.A., Nizhegorodova O.S.  
Prevalence of stereotypes among adults without neurological disorders and intellectual decline
- 17 Romanov G.P., Pshennikova V.G., Teryutin F.M., Solovyev A.V., Fedorova S.A., Barashkov N.A.  
The rate and structure of assortative marriages among deaf people in the Republic of Buryatia
- 21 Adieva G.F., Larionova T.K., Daukaev R.A., Allayarova G.R., Zelenkovskaya E.E., Afonkina S.R., Usmanova E.N.  
Age and gender characteristics of chemical elements in the hair of residents of Ufa city
- 26 Boeskorova S.G., Afonskaya M.V., Argunova V.M., Burtseva T.E., Raupov R.K., Kalashnikova E.M., Chasnyk V.G., Kostik M.  
Clinical and epidemiological characteristics of systemic lupus erythematosus in the Republic of Sakha (Yakutia)
- 31 Rumyantsev E.K., Tomtosova E.V., Nikolaev V.M.  
Glutathione and lipid peroxidation levels in the blood of lung cancer patients
- 35 Bochurov A.A., Pavlova N.I., Krylov A.V., Kononova S.K.  
Association of the *FTO* gene polymorphism (rs9939609) with body mass index in Yakut population

## Diagnostic and Treatment Methods

- 39 Ushnitsky I.D., Borisov N.I., Pinelis I.S., Yurkevich A.V.  
Method of fixing full removable prostheses on the toothless upper jaw using series-closed valve zones
- 42 Zurnadzhlyants V.A., Kchibekov E.A., Dzhabrailov R.A.  
Minimally invasive method of surgical treatment of epithelial coccygeal tract

## Organization of Healthcare, Medical Science and Education

- 46 Ivanov D.O., Orel V.I., Petrenko Yu.V., Kim A.V., Sereda V.M., Gurieva N.A., Smirnova V.I., Sharafutdinova L.L., Buldakova T.I., Kulev A.G., Ushkats A.K., Roslova Z.A., Kakanov A.M.  
The external audit as a tool for improving medical care

## Hygiene, Sanitation, Epidemiology and Medical Ecology

- 50 Starkova K.G., Dolgikh O.V., Alekseev V.B., Kazakova O.A., Legostaeva T.A.  
The role of *GSTP1 Ile105Val* polymorphism in the development of allergopathology in children of the industrial center of the Western Urals

Ионов С.Н., Закарян И.С., Салимгареев А.Д., Кузьмина Е.Р.  
Эпидемиологическая распространенность кори в Российской Федерации, сопредельных и зарубежных государствах

53 Ionov S.N., Zakaryan I.S., Salimgareev A.D., Kuzmina E.R.  
Epidemiological prevalence of measles in the Russian Federation, neighbouring and foreign States

#### Актуальная тема

#### Topical Issue

Ищенко Л.С., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л.,  
Шамаева Т.Н., Ищенко Ю.С.  
Эритропоэтин как предиктор крайне тяжелого течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных женщин

59 Ishchenko L.S., Voropaeva E.E., Kazachkova E.A., Kazachkov E.L.,  
Shamaeva T.N., Ishchenko Yu.S.  
Erythropoietin as a predictor of extremely severe course of new coronavirus infection COVID-19 in pregnant women

#### Арктическая медицина

#### Arctic Medicine

Фатеева И.Л., Ширяева Т.П., Соколова Л.В.,  
Федотов Д.М., Преминина О.С.  
Параметры оценки состояния церебрального энергообмена женщин пожилого возраста, проживающих в приарктической зоне Российской Федерации  
Вдовенко С.И.  
Сравнительный анализ показателей системы внешнего дыхания у жителей-северян в возрастном аспекте

63 Fateeva I.L., Shiryayeva T.P., Sokolova L.V.,  
Fedotov D.M., Preminina O.S.  
Parameters for assessing the state of cerebral energy exchange of elderly women living in the Arctic zone of the Russian Federation  
67 Vdovenko S.I.  
Comparative analysis of external respiration system of Northerners in the age aspect

#### Научные обзоры

#### Scientific Reviews

Аветисов С.Э., Дзамихова А.К., Шитикова А.В.,  
Ефремов Ю.М., Тимашев П.С.  
Современные методы экспериментальной оценки биомеханических свойств роговицы  
Пашинская К.О., Самодова А.В.  
Роль транспортных белков крови в реакциях адаптации к дискомфортным, экстремально дискомфортным условиям Севера и Арктики

70 Avetisov S.E., Dzamikhova A.K., Shitikova A.V.,  
Efremov Yu.M., Timashev P.S.  
Modern methods of experimental evaluation of corneal biomechanical properties  
75 Pashinskaya K.O., Samodova A.V.  
The role of blood transport proteins in responses to discomfort, extreme uncomfortable conditions of the North and the Arctic

#### Точка зрения

#### Point of View

Никанорова А.А., Борисова Т.В., Пшенникова В.Г.,  
Находкин С.С., Федорова С.А., Барашков Н.А.  
Аллостаз щитовидной железы 2 типа у жителей Якутии  
Фараджева Н.А., Махмудова К.Дж., Ахмедова Л.М.  
Отношение показателя нейтрофилов к лимфоцитам и апоптоз лимфоцитов у больных HBV и HCV в зависимости от стадии фиброза печени  
Адамов Д.С., Алексеев А.Н., Федорова С.А.  
Датировка времени ближайшего общего предка саха (якутов) с гаплогруппой N3A2-M1982 Y-хромосомы: новые этногенетические реконструкции

80 Nikanorova A.A., Borisova T.V., Pshennikova V.G.,  
Nakhodkin S.S., Fedorova S.A., Barashkov N.A.  
Type 2 Thyroid Allostasis in the residents of Yakutia  
84 Farajeva N.A., Mahmudova K. J., Ahmedova L.M.  
Ratio of neutrophils to lymphocytes and apoptosis of lymphocytes in patients with HBV and HCV depending on the stage of liver fibrosis  
88 Adamov D.S., Alekseev A.N., Fedorova S.A.  
Dating the time most recent common ancestor of the Sakha (Yakuts) with Y chromosomal haplogroup N3A2-M1982: new ethnogenetic reconstructions

#### Случай из практики

#### Clinical Case

Семенова У.В., Борисов А.И., Александрова Т.Н.,  
Мулина И.И., Ядрихинская В.Н.  
Клинический случай развития синдрома Свита у пациентки с миелодиспластическим синдромом  
Голикова П.И., Москвитин Г.Д., Сухомыстова А.Л.,  
Гуринова Е.Е., Николаева И.А., Иванова Р.Н.,  
Софронова В.М., Максимова Н.Р.  
Врожденная миодистрофия Ульриха: описание клинических случаев  
Варламова М.А., Давыдова Т.К., Адамова А.Е.  
Спиноцеребеллярная атаксия 1-го типа с цервикальной дистонией: клинический полиморфизм или сочетание двух заболеваний?

94 Semenova U.V., Borisov A.I., Alexandrova T.N.,  
Mulina I., Yadrkhinskaya V.N.  
Clinical case of development of Sweet syndrome in a patient with myelodysplastic syndrome  
98 Golikova P.I., Moskvitin G.D., Sukhomystova A.L.,  
Gurinova E.E., Nikolaeva I.A., Ivanova R.N.,  
Sofronova V.M., Maksimova N.R.  
Ullrich congenital muscular dystrophy: clinical case study  
102 Varlamova M.A., Davydova T.K., Adamova A.E.  
Spinocerebellar ataxia type 1 with cervical dystonia: clinical polymorphism or a combination of two diseases?



- Гуляева Н.А., Адамова В.Д., Делахов А.С., Варламов А.Е. 105  
 Клинический случай эффективного применения клапанной  
 бронхоблокации в комплексном лечении больного  
 с казеозной пневмонией с множественной лекарственной  
 устойчивостью возбудителя туберкулеза  
 Саввина М.С., Иванова О.Н., Мельчанова Г.М.,  
 Иванова И.С., Бурцева Т.Е. 108  
 Болезнь Виллебранда в сочетании  
 с болезнью Крона у подростка саха  
 Алексеева С.Н., Егорова В.Б., Бурцева Т.Е., Саввина В.А.,  
 Протопопова Т.Ю., Шатрова А.Ю. 110  
 Инtradуральная липома у новорожденного  
 Куцый М.Б., Кругляков Н.М., Багжанов Г.И., Губарев К.К.,  
 Альтшулер Н.Э., Попугаев К.А. 113  
 Положительный вклад своевременной диагностики  
 и коррекции надпочечниковой дисфункции  
 в исход применения экстракорпоральной мембранной оксиге-  
 нации у пациенток с тяжелой пневмонией  
 в раннем послеродовом периоде  
 Ткачук Е.А., Астахова Т.А., Рычкова Л.В., Бугун О.В.,  
 Белогорова Т.А., Таскаева Т.В. 116  
 Клинический случай болезни Гентингтона  
 Gulyaeva N.A., Adamova V.D., Delakhov A.S., Varlamov A.E.  
 A clinical case of the effective use of valve bronchoblocation  
 in complex treatment of a patient with caseous pneumonia  
 with multidrug resistance  
 of the pathogen tuberculosis  
 Savvina M.S., Ivanova O.N., Melchanova G.M.,  
 Ivanova I.S., Burtseva T.E.  
 Clinical case of Willebrand disease combined  
 with Crohn's disease in an adolescent Sakha  
 Alekseeva S.N., Egorova V.B., Burtseva T.E., Savvina V.A.,  
 Protopopova T.Yu., Shatrova A.Yu.  
 Intradural lipoma in a newborn  
 Kutsy M.B., Kruglyakov N.M., Bagzhanov G.I., Gubarev K.K.,  
 Altshuler N.E., Popugaev K.A.  
 Positive contribution of timely diagnosis  
 and correction of adrenal dysfunction requiring the use  
 of extracorporeal membrane oxygenation in patients  
 with severe pneumonia  
 in the early postpartum period  
 Tkachuk E.A., Astakhova T.A., Rychkova L.V., Bugun O.V.,  
 Belogorova T.A., Taskaeva T.V.  
 A clinical case of Huntington's disease



## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В.М. Николаев, Н.М. Краснова, А.С. Асекритова,  
О.В. Татаринова, И.В. Буре, Д.А. Сычев

DOI 10.25789/YMJ.2024.86.01

УДК 616-009; 577.21

## АНАЛИЗ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ МИКРОРНК В КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Проведено исследование с целью определить уровень экспрессии циркулирующих микроРНК: hsa-mir-483, hsa-miR-132, hsa-mir-29c, hsa-mir-193b в сыворотке крови у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих болезнью Альцгеймера.

Полученные нами данные свидетельствуют, что в организме пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера, уровни данных микроРНК зависели от возраста и степени когнитивных нарушений. У лиц старческого возраста, страдающих умеренной степенью деменции, в сыворотке крови выявлена циркулирующая микроРНК - mir-132-5p, в отличие от лиц пожилого возраста с легкой степенью деменции.

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера, когнитивные нарушения, циркулирующие микроРНК,  $\beta$ -амилоид, тау-белок.

A study was conducted to determine the expression level of circulating microRNAs: hsa-mir-483, hsa-miR-132, hsa-mir-29c, hsa-mir-193b in the blood serum of elderly and senile patients suffering from Alzheimer's disease.

Our data indicate that in the body of patients suffering from Alzheimer's disease, the levels of these microRNAs depended on age and the degree of cognitive impairment. In elderly people suffering from moderate dementia, circulating microRNA - mir-132-5p was detected in the blood serum, in contrast to elderly people with mild dementia.

**Keywords:** Alzheimer's disease, cognitive disorders, circulating microRNAs,  $\beta$ -amyloid, tau-protein.

**Введение.** В последние несколько десятилетий во всем мире наблюдается устойчивый спад рождаемости, в то время как продолжительность жизни растет. Это приводит к старению населения, что становится глобальным явлением и, возможно, одним из самых значительных социальных изменений XXI в. В современном стареющем мире ключевыми проблемами являются когнитивные расстройства и деменция у пожилых людей.

В России численность популяции пациентов с болезнью Альцгеймера составляет 1 млн 248 тыс. чел. Однако официально зарегистрировано менее 10% от расчетной численности пациентов с деменцией [2, 3].

Болезнь Альцгеймера – нейродегенеративное заболевание, характер-

изирующееся постепенным малоаметным началом в пресенильном или старческом возрасте, неуклонным прогрессирующим расстройством памяти и высших мозговых функций, приводящих к деменции, с формированием характерного комплекса нейропатологических, нейровизуализационных и биохимических признаков [2].

К развитию болезни Альцгеймера приводят множество факторов риска, которые условно делятся на модифицируемые и немодифицируемые. Риск развития болезни Альцгеймера повышается при наличии таких факторов риска, как низкая интеллектуальная активность, гиподинамия, ожирение, курение, неконтролируемая артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет и др. [1]. Пожилой и старческий возраст, семейный анамнез болезни Альцгеймера и носительство генетических полиморфизмов, наличие аллеля  $\epsilon 4$  апополипротеина Е, женский пол, черепно-мозговые травмы в анамнезе относятся к немодифицированным факторам риска развития этой болезни.

Современная гипотеза развития болезни предполагает, что  $\beta$ -амилоид или амилоидные бляшки инициируют патофизиологический каскад, приводящий к накоплению внутриклеточного тау-белка, который распространяется по коре головного мозга, запуская непосредственно процесс нейродегенерации и развитие клинических проявлений болезни Альцгеймера [5].

В настоящее время ведется активный поиск эффективных маркеров молекулярного механизма развития заболевания. Исследования последних десятилетий наглядно демонстрируют важную роль микроРНК в развитии патогенеза болезни Альцгеймера путем посттранскрипционного контроля экспрессии генов.

**Цель исследования** – определить уровень экспрессии циркулирующих микроРНК: hsa-mir-483, hsa-miR-132, hsa-mir-29c, hsa-mir-193b в сыворотке крови у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих болезнью Альцгеймера.

**Материалы и методы исследования.** Данное исследование было проведено в Гериатрическом центре Республиканской клинической больницы №3 (РКБ№3) г. Якутска. Случайным образом были отобраны 14 чел. с болезнью Альцгеймера (табл.1). Диагноз устанавливался в соответствии с утвержденными Минздравом РФ в 2020 г. клиническими рекомендациями «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста» [2]. Исследование было одобрено локальным комитетом по этике при Северо-Восточном федеральном университете им. М.К. Аммосова. От каждого пациента и/или опекунов/родственников было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

По возрасту пациенты были разделены на две группы, возраст коррели-

**НИКОЛАЕВ Вячеслав Михайлович** – к.б.н., с.н.с. ЯНЦ комплексных медицинских проблем, Nikolaev1126@mail.ru; **КРАСНОВА Наталья Михайловна** – к.м.н., доцент Северо-Восточного федеральн. ун-та им. М.К. Аммосова, **АСЕКРИТОВА Александра Степановна** – к.м.н., доцент СВФУ им. М.К. Аммосова, зав. Центром предиктивной медицины и биоинформатики Республиканской клинич. б-цы №3; **ТАТАРИНОВА Ольга Викторовна** – д.м.н., с.н.с. ЯНЦ КМП, гл. врач РКБ№3; **БУРЕ Ирина Владимировна** – к.б.н., с.н.с. НИИ молекулярной и персонализированной медицины Российской медицинской академии непрерывного проф. образования МЗ РФ; **СЫЧЕВ Дмитрий Алексеевич** – д.м.н., проф., проф. РАН, акад. РАН, ректор ДПО РМАНПО МЗ РФ.



Таблица 1

## Краткая характеристика пациентов, включенных в исследование

Группа исследования	Пациенты пожилого возраста	Пациенты старческого возраста
Количество пациентов, n	7	7
Пол, n	Мужчины - 4 Женщины - 3	Мужчины - 5 Женщины - 2
Возраст на момент исследования, лет	61,71±10,35	82,14±2,76
Сопутствующие заболевания, n	Стенокардия - 1 Гипертензия - 6	Гипертензия - 1 Стенокардия - 2 Энцефалопатия - 4
Стадия развития болезни Альцгеймера по шкале Clinical Dementia Rating (CDR), n	1 балл - 6 2 балла - 1	2 балла - 7
Индекс Бартел, n	100 баллов - 1 96 баллов - 6	61 балл - 7

Таблица 2

## Последовательность праймеров, используемых в исследовании

МикроРНК	Праймеры
hsa-miR-483-5p	5'- AAG ACG GGA GGA AAG AAG GGA-3'
hsa-miR-132-5p	5'- ACC GTG GCT TTC GAT TGT TAC TAA A -3'
hsa-miR-29c-5p	5'- GAC CGA TTT CTC CTG GTG TTC -3'
hsa-miR-193b-5p	5'- GGG TTT TGA GGG CGA GAT GAA -3'

ровал со степенью когнитивных нарушений. Забор венозной крови производился утром, натощак. Для получения сыворотки кровь центрифугировали при 3000 об/мин в течение 7 мин (4°C). Биологические образцы замораживали и до исследования хранили при температуре -85°C.

Перед началом выделения тотальной РНК плазму очищали от клеточных обломков, апоптотических телец и тромбоцитов крови путем двойного центрифугирования: первое - 800 об/мин, второе - 12000 об/мин.

В сыворотке крови у всех обследованных определяли уровень экспрессии следующих микроРНК: hsa-miR-483, hsa-miR-132, hsa-miR-29c, hsa-miR-193b. Для количественного определения микроРНК в реальном времени, в соответствии с рекомендациями фирмы «Qiagen», авторами были разработаны праймеры (табл. 2). Последовательности праймеров микроРНК были взяты из базы данных микроРНК: <https://www.mirbase.org>.

Экстракцию тотальной РНК проводили тризол-хлороформным методом. Тотальную РНК подвергали обратной транскрипции по протоколу производителя набора miRCURY LNA RT Kit (арт. 339340, «Qiagen»). После чего проводили реал-тайм ПЦР с использованием набора miRCURY LNA SYBR Green PCR kit 200 (арт. 339345, «Qiagen»). Обратную транскрипцию и полимеразную цепную реакцию проводили на приборе BioRad CFX96 («Bio-Rad», США).

В качестве контроля для образцов использовали экзогенную микроРНК - cel-miR-39-3p, принадлежащую *Caenorhabditis elegans* (RNA Spike-In Kit, For RT и miRCURY LNA miRNA PCR Assay арт. 339390 и YP00203952 соответственно), по отношению к которой выводили результаты концентрации исследованных микроРНК. Полученные данные уровней экспрессии микроРНК были рассчитаны методом  $\Delta\text{Ct}$  следующим образом:  $\Delta\text{Ct}$  = среднее значение  $\text{Ct}$  (эталонный микроРНК) (cel-miR-39-3p) - среднее значение  $\text{Ct}$  (интересующий микроРНК). Уровень относительной экспрессии микроРНК соответствовал значению  $2^{\Delta\text{Ct}}$ .

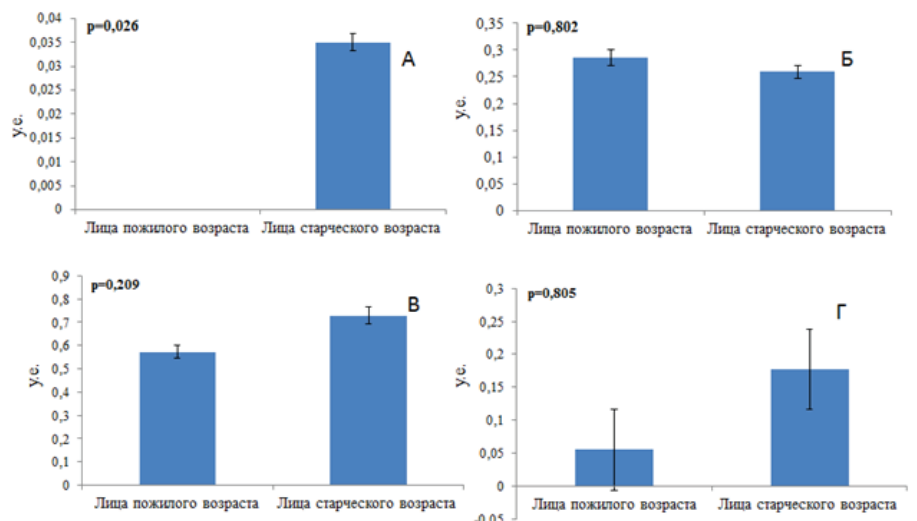
Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS 18.0 for Windows («SPSS, Inc., Chicago, IL, USA»). Различия между группами оценивались с помощью U-теста Манна-Уитни. Сравнение показателей проводилось с помощью теста хи-квадрат. Корреляции определялись с помощью ранговой корреляции Спирмена. Ста-

тистически значимым различием считалось значение  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Среди всех исследованных нами микроРНК статистически значимые различия между лицами пожилого и старческого возрастов были достигнуты в содержании miR-132. В крови лиц пожилого возраста miR-132 не было обнаружено, в то время как у лиц старческого воз-

раста уровень экспрессии циркулирующей микроРНК достигал  $0,035 \pm 0,002$  у.е. (рисунок).

Содержание циркулирующей miR-193b в крови лиц пожилого и старческого возраста статистически не изменялось, но нами была установлена тенденция к уменьшению содержания miR-193b в крови у лиц старческого возраста.



Уровни экспрессии циркулирующих микроРНК: miR-132 (А), miR-193b (Б), miR-29c (В), miR-483 (Г) в сыворотке крови пациентов с болезнью Альцгеймера

Таблица 3

**Краткий обзор исследований, посвященных изучению экспрессии микроРНК (mir-29c, mir-193b, mir-483), у страдающих когнитивными нарушениями**

МикроРНК	Кол-во обследованных	Образец	Изменение	Лит-ра
mir-29c	AD (n = 20), Ctrl (n = 20)	Сыворотка	↓	[24]
mir-193b	MCI (n = 43), AD (n = 51)	Плазма	↓	[13]
mir-483	AD (n = 20), MCI (n = 20), Ctrl (n = 20)	Плазма	↑	[15]
	AD (n = 20), MCI (n = 34), Ctrl (n = 37)	Плазма	↑	[14]

Примечание. AD - болезнь Альцгеймера; Ctrl – лица, входящие в группу контроля; MCI-умеренные когнитивные нарушения.

Таблица 4

**Прогнозируемые/подтвержденные гены-мишени hsa-mir-132-3p, участвующие в патогенезе болезни Альцгеймера**

МикроРНК	Ген	Сайт связывания с транскриптом в нетранслируемой области	Совокупный PCT
mir-132	<i>MAPT</i>	4113-4119	0,5
	<i>PTBP2</i>	57-63	0,51
	<i>PTBP2</i>	372-378	< 0,1
	<i>PTBP2</i>	4506-4512	< 0,1
	<i>SIRT1</i>	1680-1686	0,38
	<i>SIRT1</i>	1614-1620	< 0,1
	<i>MAPK1</i>	1379-1386	0,78
	<i>MAPK1</i>	2225-2232	0,77
	<i>MAPK1</i>	8111-8118	< 0,1

Уровень циркулирующих mir-29c и mir-483 имел тенденцию к увеличению в группе лиц старческого возраста, но уровень значимости не достигал статистически значимых различий.

Нами проведен анализ литературных источников о характере изменения уровня микроРНК в организме пациентов, страдающих умеренными когнитивными нарушениями и болезнью Альцгеймера (табл. 3).

Многие исследования показали, что уровень циркулирующей miR-132 увеличивается в крови при нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера [26], болезнь Паркинсона [27], рассеянный склероз [8] и боковой амиотрофический склероз [21]. Этот факт подчеркивает её связь с нейропатологическими процессами и обуславливает её потенциал в качестве биомаркера нейродегенеративных заболеваний.

Нужно отметить, что человеческая miR-132 состоит из двух гомологичных микроРНК: hsa-mir-132-5p и hsa-mir-132-3p. Mir-132 является эволюционно консервативной и имеет одинаковую последовательность и структуру у людей, крыс, мышей, обезьян и других видов. Mir-132 обладает тканеспецифичностью и высоко экспрессируется в тканях, связанных с нервами [28].

Чтобы определить молекулярные механизмы, с помощью которых mir-132-5p может участвовать в развитии болезни Альцгеймера, мы использовали базу данных TargetScan Release 7.1 для прогнозирования мишеней связывания mir-132-5p (табл. 4). Анализ с помощью базы TargetScan показал, что mir-132 непосредственно нацелена на транскрипты генов: *MAPT* (Тау-белок) и *PTBP2* (белок 2, связывающий полипиримидиновый тракт). Это позволяет предположить, что увеличение уровня mir-132 может обладать протекторными свойствами, поскольку уменьшает количество тау-белка, однако сверхэкспрессия данной микроРНК изменяет соотношение изомеров тау-белка 4R:3R в нейрональных клетках, что может привести к развитию нейродегенеративных заболеваний [6].

Согласно базе TargetScan, в организме человека mir-132 подавляет экспрессию транскриптов генов: *SIRT1* (деацетилаза сиртуин-1) и *MAPK1* (митоген-активируемая белковая киназа). Белок, экспрессируемый геном *SIRT1*, обладает протективными свойствами: защищает мозг мышей от нейродегенеративных заболеваний [12], а также демонстрирует фенотип замедленного старения и увеличение продолжительности жизни [16]. Результаты,

полученные Nadar et al., практически подтверждают вовлеченность mir-132 в регуляцию экспрессии транскрипта гена *SIRT1* [11]. Установлено, что у больных Альцгеймером уже на ранней стадии происходит активация фермента *MAPK1* [19], что свидетельствует о вовлеченности данного фермента в патологический процесс. В исследовании Deng et al. было показано, что активация экспрессии mir-132 улучшала когнитивные функции крыс с болезнью Альцгеймера за счет ингибирования сигнального пути *MAPK1* [7].

Кроме того, исследование Wang et al. показало, что снижение уровня mir-132 приводит к повышению количества фермента синтазы оксида азота-1 (NOS1) и запускает чрезмерную выработку оксида азота с последующим аберрантным S-нитрозилированием (SNO) специфических белков, связанных с нейродегенерацией и тау-патологией, таких как циклин-зависимая киназа-5. Это приводит к увеличению фосфорилирования тау-белка и разрыву нейродегенеративных заболеваний [23].

Walgrave et al. показали, что патогенез синдрома Альцгеймера приводит к дефициту mir-132 в ткани мозга мышей, а добавка mir-132 облегчает дефицит памяти при болезни Альцгеймера [22]. Smith et al. и Xie et al. обнаружили, что в мозге мышей дефицит mir-132 приводит к усилению экспрессии тау-белка, фосфорилированию и агрегации у мышей [18, 25].

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют, что в организме пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера, уровни микро-РНК: hsa-mir-483, hsa-mir-132, hsa-mir-29c, hsa-mir-193b зависели от возраста и степени когнитивных нарушений. У лиц старческого возраста, страдающих умеренной степенью деменции, в сыворотке крови выявлена циркулирующая микроРНК - mir-132-5p, в отличие от лиц пожилого возраста с легкой степенью деменции.

### Литература

- Громова Д.О. Новое в терапии болезни Альцгеймера // Поведенческая неврология. 2021. № 2. С. 48–55. DOI 10.46393/2712-9675\_2021\_2\_48\_55
- Gromova D.O. New era of treatment of Alzheimer's disease: aducanumab // Behavioral Neurology. 2021. № 2. P. 48–55.
- Клинические рекомендации. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Утверждены Минздравом РФ в 2020 году. Окончание действия: 2022 год. ID: 617. Разработаны: Общественной организацией "Российское общество психиатров",

Общероссийской общественной организацией «Российская ассоциация геронтологов и гериатров». Одобрены Научно-практическим Советом Минздрава РФ. 170 с.

Clinical recommendations. Cognitive disorders in elderly and senile people. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation in 2020. Expiration date: 2022. ID: 617. Developed by: the public organization "Russian Society of Psychiatrists", the All-Russian public organization "Russian Association of Gerontologists and Geriatricians". Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. 170 p.

3. Лобзин В.Ю., Колмакова К.А., Емелин А.Ю. Новый взгляд на патогенез болезни Альцгеймера: современные представления о клиренсе амилоида // Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2018. (2) С. 22-28. doi.org/10.31363/2313-7053-2018-2-22-28

Lobzin V.Yu., Kolmakova K.A., Emelin A.Yu. A new look at the pathogenesis of Alzheimer's disease: modern ideas about amyloid clearance // Review of psychiatry and medical psychology named after V.M. Bekhterev. 2018. (2). P. 22-28.

4. Локшина А.Б. Тяжелая деменция: диагностика, ведение пациентов, профилактика осложнений // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014. (1). С. 54-60. DOI: tp://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1-54-60.

A.B. Lokshina Severe dementia: diagnosis, patient management, prevention of complications // Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2014. (1). P. 54-60.

5. Трудности диагностики атипичных вариантов болезни Альцгеймера / А.А. Таппахов [и др.] // Российский неврологический журнал. 2021. 26(5). С. 16-23. https://doi.org/10.30629/2658-7947-2021-26-5-16-23.

Difficulties in diagnosing atypical variants of Alzheimer's disease. / A.A. Tappakhov [et. al] // Russian neurological journal. 2021. 26(5). P. 16-23.

6. Capano LS, Sato C, Ficulie E, et al. Recapitulation of endogenous 4R tau expression and formation of insoluble tau in directly reprogrammed human neurons. *Cell Stem Cell*. 2022. 29(6). P. 918-932.e8. doi:10.1016/j.stem.2022.04.018

7. Deng Y, Zhang J, Sun X, et al. miR-132 improves the cognitive function of rats with Alzheimer's disease by inhibiting the MAPK1 signal pathway. *Exp Ther Med*. 2020. 20(6). P.159. doi:10.3892/etm.2020.9288

8. Dolati, S., Aghebati-Maleki, L., Ahmadi, M., Marofi, F., Babaloo, Z., Ayramloo, H., Jafarisavari, Z., Oskoue, H., Afkham, A., Younesi, V., Nouri, M., & Yousefi. Nanocurcumin restores aberrant miRNA expression profile in multiple sclerosis, randomized, double-blind, placebo-controlled tri-

al. *Journal of cellular physiology*. 2018. 233(7). P. 5222-5230. https://doi.org/10.1002/jcp.26301

9. Frisoni GB, Altomare D, Thal DR, et al. The probabilistic model of Alzheimer disease: the amyloid hypothesis revised. *Nat Rev Neurosci*. 2022. 23(1). P. 53-66. doi:10.1038/s41583-021-00533-w

10. Ghetti B, Oblak AL, Boeve BF, Johnson KA, Dickerson BC, Goedert M. Invited review: Frontotemporal dementia caused by microtubule-associated protein tau gene (MAPT) mutations: a chameleon for neuropathology and neuroimaging [published correction appears in *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2015 Jun;41(4):571] [published correction appears in *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2015 Jun;41(4):571]. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2015;41(1):24-46. doi:10.1111/nan.12213

11. Hadar A, Milanesi E, Walczak M, et al. SIRT1, miR-132 and miR-212 link human longevity to Alzheimer's Disease. *Sci Rep*. 2018;8(1):8465. Published 2018 May 31. doi:10.1038/s41598-018-26547-6

12. Kim D, Nguyen MD, Dobbin MM, et al. SIRT1 deacetylase protects against neurodegeneration in models for Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis. *EMBO J*. 2007;26(13):3169-3179. doi:10.1038/sj.emboj.7601758

13. Liu CG, Song J, Zhang YQ, Wang PC. MicroRNA-193b is a regulator of amyloid precursor protein in the blood and cerebrospinal fluid derived exosomal microRNA-193b is a biomarker of Alzheimer's disease. *Mol Med Rep*. 2014;10(5):2395-2400. doi:10.3892/mmr.2014.2484

14. Nagaraj S, Laskowska-Kaszub K, Dębski KJ, et al. Profile of 6 microRNA in blood plasma distinguish early stage Alzheimer's disease patients from non-demented subjects. *Oncotarget*. 2017;8(10):16122-16143. doi:10.18632/oncotarget.15109

15. Sabry R, El Sharkawy RE, Gad NM. MiRNA -483-5p as a Potential Noninvasive Biomarker for Early Detection of Alzheimer's Disease. *Egypt J Immunol*. 2020;27(2):59-72. https://www.researchgate.net/publication/355170638\_MiRNA\_-483

16. Satoh A, Brace CS, Rensing N, et al. Sirt1 extends life span and delays aging in mice through the regulation of Nk2 homeobox 1 in the DMH and LH. *Cell Metab*. 2013;18(3):416-430. doi:10.1016/j.cmet.2013.07.013

17. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2021;397(10284):1577-1590. doi:10.1016/S0140-6736(20)32205-4

18. Smith PY, Hernandez-Rapp J, Jolivet F, et al. miR-132/212 deficiency impairs tau metabolism and promotes pathological aggregation in

vivo. *Hum Mol Genet*. 2015;24(23):6721-6735. doi:10.1093/hmg/ddv377

19. Sun A, Liu M, Nguyen XV, Bing G. P38 MAP kinase is activated at early stages in Alzheimer's disease brain. *Exp Neurol*. 2003;183(2):394-405. doi:10.1016/s0014-4886(03)00180-8

20. van der Kant R, Goldstein LSB, Ossenkoppele R. Amyloid- $\beta$ -independent regulators of tau pathology in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci*. 2020;21(1):21-35. doi:10.1038/s41583-019-0240-3

21. Vrabec, K., Boštjančič, E., Koritnik, B., Leonardis, L., Dolenc Grošelj, L., Zidar, J., Rogelj, B., Glavač, D., & Ravnik-Glavač, M. (2018). Differential Expression of Several miRNAs and the Host Genes AATK and DNM2 in Leukocytes of Sporadic ALS Patients. *Frontiers in molecular neuroscience*, 11, 106. https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00106

22. Walgrave H, Balusu S, Snoeck S, et al. Restoring miR-132 expression rescues adult hippocampal neurogenesis and memory deficits in Alzheimer's disease. *Cell Stem Cell*. 2021;28(10):1805-1821.e8. doi:10.1016/j.stem.2021.05.001

23. Wang Y, Veremeyko T, Wong AH, et al. Downregulation of miR-132/212 impairs S-nitrosylation balance and induces tau phosphorylation in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2017;51:156-166. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2016.12.015

24. Wu Y, Xu J, Xu J, et al. Lower Serum Levels of miR-29c-3p and miR-19b-3p as Biomarkers for Alzheimer's Disease. *Tohoku J Exp Med*. 2017;242(2):129-136. doi:10.1620/tjem.242.129

25. Xie AJ, Hou TY, Xiong W, et al. Tau overexpression impairs neuronal endocytosis by decreasing the GTPase dynamin 1 through the miR-132/MeCP2 pathway. *Aging Cell*. 2019;18(3):e12929. doi:10.1111/acer.12929

26. Xie, B., Zhou, H., Zhang, R., Song, M., Yu, L., Wang, L., Liu, Z., Zhang, Q., Cui, D., Wang, X., & Xu, S. (2015). Serum miR-206 and miR-132 as Potential Circulating Biomarkers for Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 45(3), 721-731. https://doi.org/10.3233/JAD-142847

27. Yang, Z., Li, T., Li, S., Wei, M., Qi, H., Shen, B., Chang, R. C., Le, W., & Piao, F. (2019). Altered Expression Levels of MicroRNA-132 and Nurr1 in Peripheral Blood of Parkinson's Disease: Potential Disease Biomarkers. *ACS chemical neuroscience*, 10(5), 2243-2249. https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00460

28. Zhang, M., & Bian, Z. (2021). Alzheimer's Disease and microRNA-132: A Widespread Pathological Factor and Potential Therapeutic Target. *Frontiers in neuroscience*, 15, 687973. https://doi.org/10.3389/fnins.2021.687973



М.Д. Бахир, Л.А. Сыдыкова, Т.М. Климова, Т.Е. Бурцева

## ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ И ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В РЕСПУБЛИКЕ АФГАНИСТАН

DOI 10.25789/YMJ.2024.86.02

УДК 616.379-008.64

Проведено исследование гликемического контроля и его связи с липидными показателями у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в клинике Noble OPD г. Кабула Республики Афганистан.

Адекватный гликемический контроль (HbA1c менее 7%) имели 7,7% пациентов. Высокие уровни HbA1c были статистически значимо связаны со сроком заболевания и высокими уровнями липидов крови, при этом не установлено зависимости от пола, возраста пациентов, индекса массы тела и наличия ожирения. Необходимо изучение факторов, определяющих гликемический контроль, коррекция которых позволит улучшить метаболические показатели и снизить риск развития осложнений при СД.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, гликемический контроль, липидный профиль, дислипидемии, Афганистан.

A study of glycemic control and its relationship with lipid parameters in patients with type 2 diabetes mellitus was conducted at the Noble OPD clinic in Kabul, the Republic of Afghanistan.

7.7% of patients had adequate glycemic control (HbA1c less than 7%). High levels of HbA1c were statistically significantly associated with the duration of the disease and high levels of blood lipids, while no dependence was established on the gender, age of patients, body mass index and the presence of obesity. It is necessary to study the factors that determine glycemic control, the correction of which will improve metabolic parameters and reduce the risk of developing complications in diabetes.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, glycemic control, lipid profile, dyslipidemia, Afghanistan.

**Введение.** Сахарный диабет (СД) является хроническим заболеванием, часто осложняющимся микро- и макрососудистыми осложнениями. По данным Международной федерации диабета (IDF), глобальная распространенность диабета среди лиц в возрасте 20–79 лет в 2021 г. оценивалась в 10,5% (537 млн чел.) и ожидается рост до 12,2% (783 млн чел.) в 2045 г. [9].

Поддержание оптимальной концентрации глюкозы в крови позволяет предотвращать серьезные осложнения, ведущие к инвалидности, смертности, снижению качества жизни пациентов [1]. Несмотря на большой арсенал лекарственных препаратов недостаточный гликемический контроль до сих пор остается проблемой в реальной клинической практике [6, 12, 15]. Так,

по данным систематического обзора 2022 г. с включением 12 исследований (5765 пациентов) с СД 2 типа, распространенность недостаточного гликемического контроля колебалась в пределах от 45,2 до 93% [6]. В систематическом обзоре 34 исследований среди пациентов с СД 2 типа, получающих инсулин, показано, что 76% пациентов не достигали хорошего гликемического контроля [15].

**Целью** исследования была оценка гликемического контроля и его связь с липидными показателями у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в клинике Noble OPD Республики Афганистан.

**Материалы и методы.** В статье представлены результаты кросс-секционного исследования, проведенного в клинике Noble OPD (NOPDC) в столице Афганистана Кабуле. Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике и исследованиям Кабульского медицинского университета (номер протокола RIB №: 22 от 7 декабря 2021 г.). Исследование проведено среди 2000 пациентов с сахарным диабетом со сроком заболевания не менее одного года, обратившихся в клинику Noble OPD в период с марта 2020 г. по апрель 2021 г. Из них 514 были исключены из-за несоответствия критериям включения либо отказа от участия в исследовании. Все участники подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: 1) установленный диагноз сахарного диабета 2 типа (согласно критериям ADA Американской диабетической ассоциации); 2) мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет.

Критерии исключения: 1) пациенты в тяжелом состоянии; 2) беременные женщины; 3) пациенты с другими типами сахарного диабета; 4) пациенты, которые отказались от участия в исследовании.

Из амбулаторных карт была извлечена следующая информация: пол, возраст, данные лабораторных исследований (общий холестерин (ОХС), триглицериды, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), гликированный гемоглобин (HbA1c), глюкоза натощак); рост, масса тела, стаж диабета. Все пациенты принимали гиполипидемические средства.

Забор образцов крови натощак осуществлялся обученным специалистом с использованием стандартных методов измерения липидов. Рост и масса тела измерялись во время регистрации двумя хорошо обученными техниками.

При оценке индекса массы тела использовали критерии ВОЗ (1998). В качестве целевых уровней был принят уровень HbA1c менее 7,0%, содержа-

**МОХАММАД Дауд Бахир** – аспирант Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова; **СЫДЫКОВА Любовь Ахмедовна** – к.м.н., доцент, зам. директора по клинической работе, зав. кафедрой Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, главный внештатный эндокринолог МЗ РС(Я), sydlub@mail.ru; **КЛИМОВА Татьяна Михайловна** – к.м.н., доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, с.н.с. ЯНЦ КМП, biomeddyt@mail.ru; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., доцент, проф. Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, в.н.с. -руковод. лаб. ЯНЦ КМП, bourtsevat@yandex.ru.

Таблица 1

## Характеристика пациентов в зависимости от уровня HbA1c

Группа		HbA1c (%)		p
		<7,0 (n=115)	≥7 (n=1371)	
Женщины	n (%)	62 (6,9)	835 (93,1)	0,141
Мужчины	n (%)	53 (9,0)	536 (91)	
Оба пола	N (%)	115 (7,7)	1371 (92,3)	
Возраст, лет				
Женщины	M (SD)	53,6 (12,4)	55,5 (10,2)	0,060
Мужчины	M (SD)	53,1 (13,9)	55,4 (11,6)	0,227
Оба пола	M (SD)	53,3 (13,1)	55,5 (10,8)	0,084
Возрастные группы				
20-44 лет	n (%)	26 (11,5)	201 (88,5)	0,144
45-59 лет	n (%)	48 (7,0)	636 (93,0)	
60-74 лет	n (%)	35 (6,9)	470 (93,1)	
75 лет и старше	n (%)	6 (8,6)	64 (91,4)	
Стаж сахарного диабета, лет				
Женщины	M (SD)	5,7 (3,3)	8,7 (2,9)	<0,001
Мужчины	M (SD)	5,9 (3,8)	8,3 (3,3)	<0,001
Оба пола	M (SD)	5,8 (3,5)	8,5 (3,1)	<0,001
Группы по стажу сахарного диабета				
До 5 лет	n (%)	54 (26,0)	154 (74,0)	<0,001
5-9 лет	n (%)	47 (6,1)	723 (93,9)	
10 лет и более	n (%)	14 (2,8)	494 (97,2)	
Группы по категориям индекса массы тела				
<25 кг/м <sup>2</sup>	n (%)	19 (7,5)	235 (92,5)	0,929
25-29,9 кг/м <sup>2</sup>	n (%)	52 (7,6)	636 (92,4)	
≥30 кг/м <sup>2</sup>	n (%)	44 (8,1)	500 (91,9)	

Примечание. В табл. 1-2 M (SD) – среднее (M), стандартное отклонение (SD); p – достигнутый уровень значимости при сравнении групп (критерий Пирсона  $\chi^2$ ).

Таблица 2

## Характеристика пациентов в зависимости от уровня гликемии натощак

Группа		Глюкоза натощак, ммоль/л		p
		<7,0 (n=185)	≥7 (n=1301)	
Женщины	n (%)	109 (12,2)	788 (87,8)	0,668
Мужчины	n (%)	76 (12,9)	513 (87,1)	
Оба пола	N (%)	185 (12,4)	1301 (87,6)	
Возраст, лет				
Женщины	M (SD)	54,9 (10,4)	55,4 (10,4)	0,828
Мужчины	M (SD)	56,5 (12,6)	54,9 (11,7)	0,278
Оба пола	M (SD)	55,6 (11,3)	55,3 (10,9)	0,579
Возрастные группы				
20-44 лет	n (%)	34 (15,0)	193 (85,0)	0,353
45-59 лет	n (%)	75 (11,0)	609 (89,0)	
60-74 лет	n (%)	68 (13,5)	437 (86,5)	
75 лет и старше	n (%)	8 (11,4)	62 (88,6)	
Стаж сахарного диабета, лет				
Женщины	M (SD)	8,2 (2,8)	8,5 (3,0)	0,310
Мужчины	M (SD)	8,0 (3,4)	8,1 (3,4)	0,916
Оба пола	M (SD)	8,2 (3,0)	8,4 (3,2)	0,401
Группы по стажу сахарного диабета				
До 5 лет	n (%)	23 (11,1)	185 (88,9)	0,355
5-9 лет	n (%)	105 (13,6)	665 (86,4)	
10 лет и более	n (%)	57 (11,2)	451 (88,8)	
Группы по категориям индекса массы тела				
<25 кг/м <sup>2</sup>	n (%)	29 (11,4)	225 (88,6)	0,851
25-29,9 кг/м <sup>2</sup>	n (%)	88 (12,8)	600 (87,2)	
≥30 кг/м <sup>2</sup>	n (%)	68 (12,5)	476 (87,5)	

ние глюкозы натощак менее 7 ммоль/л [1]. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) считается наиболее достоверным критерием, характеризующим состояние углеводного обмена [1].

Для анализа данных исследования использовалось программное обеспечение IBM SPSS Statistics, v.26.

Категориальные переменные представлены в виде частот и процентного распределения в формате n (%), количественные переменные в виде среднего значения со стандартным отклонением (M (SD)) или квартильного распределения (Me (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>)). При сравнении групп использовали критерии Пирсона  $\chi^2$ , Манна-Уитни. При значениях p<0,05 различия считались статистически значимыми. Для оценки взаимосвязи количественных переменных использован ранговый корреляционный анализ по Спирмену. Для оценки согласия двух критериев компенсации диабета использовали коэффициент каппа. Также оценивалась чувствительность и специфичность теста с 95% доверительными интервалами.

**Результаты.** В исследовании приняли участие 1486 пациентов с СД 2 типа (897 женщин и 589 мужчин). Средний возраст обследованных пациентов составил 55,3 (10,9) года. Мужчины и женщины статистически значимо не различались по возрасту (p=0,740). Средний возраст женщин составил 55,4 (10,4) года, мужчин — 55,2 (11,8) года. Доля лиц в возрасте 20–44 лет составила 15,3%; 45–59 лет – 46%; 60–74 лет – 34%; 75 лет и старше – 4,7% соответственно.

Средний стаж СД 2 типа составил 8,3 (3,2) года. У мужчин средняя продолжительность диабета была статистически значимо меньше, чем у женщин (8,1 и 8,5 года соответственно, p=0,008). Квартильное распределение HbA1c у мужчин и женщин статистически значимо не различалось (p=0,895) и соответствовало 9,4% (7,9-11,4).

В табл. 1 представлена характеристика обследованных с разными уровнями гликированного гемоглобина (HbA1c). В целом по всей выборке 7,7% пациентов имели уровень HbA1c менее 7%. Мужчины и женщины статистически значимо не различались по доле лиц с оптимальным уровнем гликированного гемоглобина (p=0,141). Не выявлено статистически значимых различий в среднем возрасте пациентов двух групп (p=0,084). Среди лиц молодого возраста доля пациентов с HbA1c менее 7% была несколько больше, чем в других возрастных груп-

пах, но различия не достигали уровня статистически значимых ( $p=0,144$ ). Установлены статистически значимые различия в среднем стаже заболевания при разных уровнях гликемии по HbA1c ( $p<0,001$ ). Средний стаж в группе пациентов с HbA1c менее 7% составлял 5,8 года против 8,5 года в группе с высоким уровнем гликированного гемоглобина ( $p<0,001$ ). Эта связь отражается в доле пациентов, достигших целевых уровней HbA1c. Так, у 26% пациентов со стажем заболевания до 5 лет уровень HbA1c соответствовал целевому (менее 7,0%), в то время как среди пациентов со стажем 10 и более лет доля таких лиц составляла 2,8% ( $<0,001$ ). Коэффициент ранговой корреляции Спирмена между уровнем HbA1c и стажем заболевания составил 0,35,  $p<0,001$ .

Среди обследованных доля лиц с низкой и нормальной массой тела (индекс массы тела  $<25$  кг/м<sup>2</sup>) составила 17,1%; с избыточной массой тела (индекс массы тела 25-29,9 кг/м<sup>2</sup>) — 46,3%; с ожирением (индекс массы тела  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) — 36,6%. В группе пациентов с низкой и нормальной массой тела доля лиц с оптимальным уровнем HbA1c составила 7,5%, среди лиц с избыточной массой тела — 7,6%, среди лиц с ожирением — 8,1% ( $p=0,929$ ).

Таким образом, по результатам оценки контроль гликемии следует считать неудовлетворительным более чем у 90% пациентов. Пациенты с небольшим стажем заболевания чаще достигали целевого уровня HbA1c.

Если использовать в качестве целевого уровня значения HbA1c менее 7,5%, то доля пациентов, имеющих удовлетворительный гликемический контроль, составила бы 16,5% (23% в возрасте 20-44 лет и 17,1% среди пациентов 75 и старше лет).

В табл. 2 представлена характеристика обследованных в зависимости от уровня гликемии натощак. Доля

Таблица 3

### Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена между HbA1c со стажем диабета, уровнем глюкозы и индексом массы тела

Возрастная группа, лет	N	Глюкоза натощак, ммоль/л		Стаж диабета, лет		ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	
		r	p	r	p	r	p
20-44	227	0,53	<0,001	0,45	<0,001	0,02	0,716
45-59	684	0,54	<0,001	0,42	<0,001	0,03	0,374
60-74	505	0,52	<0,001	0,35	<0,001	0,004	0,929
75 старше	70	0,67	<0,001	0,08	0,491	-0,28	0,019
Всего	1486	0,54	<0,001	0,35	<0,001	0,009	0,735

Примечание. r – коэффициент ранговой корреляции Спирмена; p – достигнутый уровень значимости коэффициента корреляции; ИМТ – индекс массы тела.

Таблица 4

### Показатели липидного спектра при разных уровнях HbA1c\*

Показатель, ммоль/л	HbA1c, %		p
	<7,0	$\geq 7,0$	
Женщины			
	n=62	n=835	
Триглицериды	2,5 (2,0-2,8)	3,0 (2,5-3,6)	<0,001
Общий холестерин	5,8 (5,5-6,4)	6,9 (6,1-8,1)	<0,001
Холестерин ЛПВП	1,2 (1,0-1,3)	1,3 (1,2-1,4)	<0,001
Холестерин ЛПНП	3,6 (3,0-3,9)	4,1 (3,5-5,0)	<0,001
Холестерин ЛПОНП	1,2 (0,9-1,4)	1,5 (1,2-1,8)	<0,001
Холестерин не-ЛПВП	4,7 (4,4-5,1)	5,6 (4,9-6,7)	<0,001
Мужчины			
	n=53	n=536	
Триглицериды	2,5 (2,1-3,1)	3,1 (2,6-4,0)	<0,001
Общий холестерин	5,9 (5,3-7,2)	7,0 (6,1-8,3)	<0,001
Холестерин ЛПВП	1,2 (1,0-1,4)	1,4 (1,2-1,6)	<0,001
Холестерин ЛПНП	3,6 (3,1-4,5)	4,1 (3,5-4,8)	0,004
Холестерин ЛПОНП	1,2 (1,0-1,4)	1,5 (1,2-1,9)	<0,001
Холестерин не-ЛПВП	4,8 (4,2-5,7)	5,6 (4,9-6,7)	<0,001

Примечание. \* данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха ( $Q_1-Q_3$ ), в формате Me ( $Q_1-Q_3$ ); p — достигнутый уровень значимости при сравнении групп (критерий Манна-Уитни).

Таблица 5

### Гликемический контроль у пациентов с СД 2 типа в некоторых странах

Страна	Количество обследованных, возраст	Критерий	Частота, %	Источник
Иордания	N=287, 18 и старше лет	HbA1c <7%	42	[14]
Бразилия	N=338, 18 и старше лет	HbA1c <7%	53	[7]
Джакарта	N=126, 18 и старше лет	HbA1c $\leq$ 7%	45,2	[5]
Саудовская Аравия и жители региона Табук	N=697, 18 и старше лет	HbA1c <7%	18,5	[4]
Юго-Западный Камерун	N=131, 30 и старше лет	HbA1c <7%	19,1	[10]
Эфиопия	N=124, 30-83 лет	HbA1c <7%	39,5	[3]
Ирак	N=520, 18 и старше лет	HbA1c <7%	23,5	[13]
Пакистан	896, 18-75 лет	HbA1c <7%	14,5	[2]
Китай	N=13972, 18 и старше лет	HbA1c <7%	44	[11]

лиц, имеющих оптимальный уровень гликемии натощак (менее 7 ммоль/л), в целом составляла 12,4%, не выявлено статистически значимых различий между мужчинами и женщинами ( $p=0,668$ ), пациентами разных возрастов ( $p=0,353$ ), с разными категориями индекса массы тела ( $p=0,851$ ) и разным стажем заболевания ( $p=0,355$ ). Таким образом, между двумя группами не выявлено статистически значимых различий по данным характеристикам.

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена между долей HbA1c и уровнем глюкозы натощак составил 0,54,  $p<0,001$  (табл. 3). При разделении на группы по возрасту более сильная связь между HbA1c и уровнем глюкозы натощак отмечалась в группе пациентов 75 и старше лет ( $r=0,67$ ,  $p<0,001$ ). Доля HbA1c положительно коррелировала со стажем заболевания во всех возрастных группах, кроме лиц 75 и старше лет. Анализ корреляционной связи между уровнем HbA1c и индексом массы тела не показал наличия определенных закономерностей. Статистически значимая слабая отрицательная корреляционная связь между HbA1c и индексом массы тела наблюдалась только в группе лиц 75 и старше лет ( $r=-0,28$ ,  $p=0,019$ ).

При анализе согласованности между показателями компенсации диабета по уровню HbA1c и уровню глюкозы натощак установлено, что в группе в целом оценки совпадают в 82,6% случаев (коэффициент каппа = 0,049,  $p=0,049$ ).

Если считать уровень HbA1c «золотым стандартом» для оценки компенсации состояния при диабете, то чувствительность уровня гликемии натощак  $\geq 7$  ммоль/л в диагностике состояния декомпенсации составляет 88,0% (86,2-89,7%), специфичность 18,3% (95% ДИ 12,3-26,3%).

Нарушения обмена липидов часто встречаются при сахарном диабете, поскольку из-за дефицита продукции и секреции инсулина затронуты основные ключевые ферменты и пути метаболизма липидов [8].

В настоящем исследовании мужчины и женщины статистически значимо различались по уровню триглицеридов ( $p=0,002$ ) и холестерина ЛПВП ( $<0,001$ ). Между возрастом и показателями липидов крови не выявлено сильных корреляционных связей. Максимальный коэффициент ранговой корреляции по Спирмену ( $r$ ) составил 0,14,  $<0,001$  для общего холестерина. Слабая положительная корреляция отмечалась между стажем диабета и

содержанием триглицеридов ( $r=0,20$ ,  $p<0,001$ ), общего холестерина ( $r=0,23$ ,  $p<0,001$ ), ХС ЛПОНП ( $r=0,21$ ,  $p<0,001$ ), ХС не-ЛПВП ( $r=0,23$ ,  $p<0,001$ ).

Уровень HbA1c положительно коррелировал с содержанием триглицеридов ( $r=0,31$ ,  $p<0,001$ ), общего холестерина ( $r=0,30$ ,  $p<0,001$ ), ХС ЛПНП ( $r=0,22$ ,  $p<0,001$ ), ХС ЛПОНП ( $r=0,30$ ,  $p<0,001$ ), ХС не-ЛПВП ( $r=0,30$ ,  $p<0,001$ ).

Сравнение групп пациентов с разными уровнями HbA1c показало, что гликемическая компенсация диабета сопровождается улучшением метаболического профиля (табл. 4).

В работе оценен контроль уровня гликемии в зависимости от пола, возраста и стажа сахарного диабета 2 типа, а также его связь с липидным профилем крови у пациентов одной из клиник Республики Афганистан. Установлено, что только 7,7% пациентов имели целевой уровень HbA1c, что значительно ниже, чем в исследовании, проведенных с аналогичными критериями в других странах (табл. 5). Причины недостаточного гликемического контроля среди обследованных неизвестны. В систематическом обзоре с включением 12 исследований было показано, что факторами, влияющими на гликемический контроль, могут быть уровень образования, пол, индекс массы тела, наличие ожирения, стаж диабета, артериальная гипертензия, количество противодиабетических препаратов, схемы лечения диабета, приверженность лечению и физические упражнения [6].

Контроль гликемии был лучше у пациентов с небольшим стажем заболевания. Пациенты с СД 2 типа с уровнем HbA1c  $\geq 7,0\%$  имели статистически значимо более высокие уровни липидов крови, чем пациенты с HbA1c  $< 7,0\%$ . При этом это касалось и уровня ХС ЛПВП как среди мужчин, так и среди женщин (табл. 4), что требует дальнейшего изучения.

Таким образом, в настоящем исследовании выявлено, что недостаточный гликемический контроль наблюдался у 92% пациентов с СД 2 типа. Высокие уровни HbA1c были статистически значимо связаны со стажем заболевания и высокими уровнями липидов крови, при этом не установлено зависимости от пола, возраста пациентов, индекса массы тела и наличия ожирения. Необходимо изучение факторов, определяющих гликемический контроль, коррекция которых позволит улучшить метаболические показатели и снизить риск развития осложнений при СД.

Ограничением исследования является набор участников только из одного центра, что влияет на обобщаемость результатов исследования. В то же время клиника Noble OPD (NOPDC), расположенная в столице Афганистана Кабуле, является одним из крупных центров, в котором принимают пациентов со всего Афганистана. Также на полноту оценки влияет отсутствие данных о факторах, возможно, связанных с гликемическим контролем, таких как уровень образования, доход, сопутствующие заболевания, приверженность пациентов лечению, лекарственная терапия и др.

## Литература

- Care D. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes-2024 / D. Care, S. S. Suppl // Diabetes care. – 2024. – Vol.47. – №January. – P. S111-S125.
- Factors Associated with Poor Glycemic Control: a Real World Data from a Private Outpatient Clinic of South Punjab, Pakistan / Q. M. Ali, M. Akram, A. Imran [et al.] // J Pak Society Int Med. – 2022. – Vol. 3. – №3. – P. 210-5.
- Frequency and correlates of poor glycemic control in patients with type 2 diabetes at Jimma Medical Centre, Ethiopia: a cross-sectional study / M.A. Mengstie, C. Abebe, T.A. Dejenie [et al.]. – 2024.
- Friis R.H. Descriptive Epidemiology: patterns of disease - person, place, time / R. H. Friis // Epidemiology 101. – 2009. – P. 65-88.
- Glycemic Control and Its Factor in Type 2 Diabetic Patients in Jakarta / M. Mafitrianti, N. Wulandari, M. Haro [et al.] // Indonesian Journal of Clinical Pharmacy. – 2020. – Vol. 9. – № 3. – P. 198.
- Glycemic Control for Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Systematic Review / S. A. Bin Rakhis, N. M. AlDuwayhis, N. Aleid [et al.] // Cureus. – 2022. – Vol. 14. – № 6. – P. 6-13.
- Grosso M. Original article and associated factors in diabetic people attending a reference outpatient clinic in Mato P oor glycemic control / M. Grosso. – 2021. – Vol. 39. – № 3.
- Hirano T. Pathophysiology of diabetic dyslipidemia / T. Hirano // Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. – 2018. – Vol. 25. – № 9. – P. 771-782.
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 2021 – 10th edition. IDF Diabetes Atlas 2021 – 10th Ed. / International Diabetes Federation. – 2021.
- Nemeah A A.-A. Glycemic Control and Its Determinants Among Type 2 Diabetes Mellitus Patients at the Limbe Regional Hospital, Limbe, Southwestern Cameroon / A.-A. Nemeah A, K. Yousef S, A. Aysha M // Journal of Diabetes & Metabolism. – 2011. – Vol. 02. – № 04. – P. 1-13.
- Predictors of poor glycemic control among type 2 diabetes mellitus patients treated with antidiabetic medications: A cross-sectional study in China / J. Wang, J. Li, C. Wen [et al.] // Medicine (United States). – 2021. – Vol. 100. – № 43. – P. E27677.
- Relationship between lipid profiles and glycemic control among patients with type 2 diabetes in Qingdao, China / S. Wang, X. Ji, Z. Zhang, F. Xue // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2020. – Vol. 17. – № 15. – P. 1-11.



13. Risk factors associated with poor glycemic control in patients with type two Diabetes mellitus in Zakho city / B. H. Rashad, B. A. Abdi, I. A. Naqid [et al.] // Journal of Contemporary Medical Sciences. – 2021. – Vol. 7. – № 3.

14. The biology of mitochondrial uncoupling proteins. / S. Rousset, M.-C. Alves-Guerra, J. Mozo [et al.] // Diabetes. – 2004. – Vol. 53 Suppl 1. – № February. – P. S130-S135.

15. The prevalence of glycemic control in patients with type 2 diabetes treated with insulin: a systematic review and meta-analysis / P. Pitak, S. Tasai, N. Kumpat [et al.] // Public Health. – 2023. – Vol. 225. – P. 218-228.

DOI 10.25789/YMJ.2024.86.03

УДК 616-009.29

А.А. Таппахов, О.С. Нижегородова

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СТЕРЕОТИПИЙ СРЕДИ ВЗРОСЛЫХ БЕЗ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ И ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОГО СНИЖЕНИЯ

Стереотипии наряду с тиками являются наиболее распространенными гиперкинезами, в особенности среди детей, однако существует ограниченное количество исследований этого двигательного расстройства у взрослых. Целью исследования является оценка распространенности и характера стереотипий среди взрослых без неврологических расстройств и интеллектуальных нарушений и определение взаимосвязи с тиками и ассоциированными психиатрическими симптомами. Методом онлайн-опроса и очного осмотра выявлена широкая распространенность стереотипий и тиков у взрослых и их высокая ассоциация с тревогой и обсессивно-компульсивными симптомами.

**Ключевые слова:** стереотипии, тики, вокализмы, обсессивно-компульсивные симптомы, тревога.

Stereotypies, along with tics, are the most common hyperkineses, especially among children, but there is limited research on this movement disorder in adults. The aim of the study is to assess the prevalence and nature of stereotypies among adults without neurological and intellectual disorders and to determine its relationship with tics and associated psychiatric symptoms. The method of online survey and face-to-face examination revealed a high prevalence of stereotypies and tics in adults and their high association with anxiety and obsessive-compulsive symptoms.

**Keywords:** stereotypies, motor tics, vocal tics, obsessive-compulsive symptoms, anxiety.

**Введение.** Стереотипии наряду с тиками являются наиболее распространенными гиперкинезами, в особенности среди детей [6]. Стереотипии представляют собой повторяющиеся и бесцельные движения, которые имеют определенный паттерн и могут быть остановлены отвлечением внимания. К ним относятся как простые движения в виде топтания ногой, выкручивание волос, покусывание ногтей, так и сложные движения – взмахи руками, вращение кистей, покачивание туловища, орофасциальные движения, а также самоповреждающее поведение [4, 11, 13].

Стереотипии часто наблюдаются при различных психических расстройствах и заболеваниях нервной системы. Так, по данным мета-анализа, у 21,9-97,5% (медиана – 51,8%) детей с расстройством аутистического спектра (РАС) независимо от пола наблюдаются стереотипии, причем они ассоциированы с более молодым возрастом, более низким уровнем ин-

теллекта и тяжестью РАС [16]. Другими причинами развития стереотипий могут быть шизофрения, аффективные расстройства, олигофрения, генетические болезни (наиболее часто синдром Ретта), а также такие неврологические заболевания, как эпилепсия, синдром Туретта, болезнь Паркинсона [14].

Однако простые стереотипии могут наблюдаться в 20-70% случаев, а сложные стереотипии – в 3-4% случаев нормально развивающихся детей [13]. Они фенотипически не отличаются от патологических стереотипий, наиболее часто проявляются сосанием большого пальца, покачиванием тела и покусыванием ногтей и чаще выявляются у мальчиков (соотношение 3:2) [7]. Такие стереотипии, наблюдаемые чаще у детей до 2 лет, связаны с созреванием нервно-мышечных путей на фоне недостаточной зрелости тормозного влияния коры, в особенности лобных отделов [1].

Если у нормально развивающихся детей распространенность и феноменология стереотипий изучены достаточно хорошо, то нельзя подобное сказать о взрослых. Нами обнаружена только одна статья о распространенности стереотипий среди относительно здоровых взрослых. Стереотипное

двигательное расстройство (СДР) у интеллектуально сохранных взрослых без психических расстройств впервые было описано в 1996 г. Castellanos F. и соавт. Так, из 20 опрошенных у 12 чел. признаки соответствовали СДР по DSM-IV. У 11 из 12 чел. имелась история аффективного или тревожного расстройства [8].

Тики представляют собой полупровольные, внезапные, быстрые, повторяющиеся, неритмичные движения или вокализации в ответ на императивный позыв, сенсорное чувство, приводящее к потребности совершить то или иное движение (так называемый “premonitory urge”) [2]. Моторные и вокальные тики лежат в основе синдрома Туретта и возникают преимущественно у детей, подростков и молодых людей (до 18 лет) и, как правило, имеют тенденцию к регрессии. Чаще встречаются у мальчиков, чем у девочек, но во взрослом возрасте это преобладание менее выражено [9].

**Целью исследования** является оценка распространенности и характера стереотипий среди взрослых без неврологических расстройств и интеллектуальных нарушений и определение взаимосвязи с тиками и ассоциированными психиатрическими симптомами.

**ТАППАХОВ Алексей Алексеевич** – к.м.н., доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, с.н.с. ЯНЦ КМП, dralex89@mail.ru; **НИЖЕГОРДОВА Олеся Сергеевна** – студент 6 курса МИ СВФУ им. М.К. Аммосова.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проводилось на базе кафедры «Неврология и психиатрия» Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Исходя из цели исследования, нами был создан онлайн-опросник, включающий 32 вопроса о наличии насильственных движений и их характере, оценке тревоги, депрессии и уровне внимания, разделенный на следующие разделы:

1. Общие сведения: пол, возраст, этническая принадлежность, занятость, сведения о родителях и сибсах, информация о выставленных ранее неврологических и соматических диагнозах, информация о приеме лекарственных препаратов, сведения о вредных привычках, сведения об успеваемости в школе и в вузе.

2. Признаки стереотипий и тиков. Пациентам предстояло отметить те или иные двигательные феномены, которые у них наблюдаются. В основе вопросов использовалась Международная Йельская шкала тяжести тиков (Leckman et al., 1989). Кроме того, оценивались подавляемость усилием воли, наличие premonitory urge (побуждения, позыва), длительность и частота двигательных феноменов, прекращение при отвлечении внимания, влияние на повседневную активность, усугубляющие и уменьшающие факторы.

3. Обсессивно-компульсивные симптомы на основе шкалы Йеля-Брауна (Goodman et al., 1989).

4. Оценка тревоги и депрессии по шкале HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale).

5. Оценка функции внимания по таблице Шульце.

Участники имели возможность указать контактные данные для отправки результатов их исследования, а также для уточнения указанной информации.

Объектом исследования были выбраны студенты 4-6 курсов медицинского вуза. Перед началом опроса каждый респондент был структурирован об основных терминах.

Критерии включения в исследование: 1) возраст 18 лет и старше; 2) добровольное согласие на участие. Критерии исключения: 1) возраст до 18 лет; 2) наличие эпилепсии и других пароксизмальных нарушений; 3) наличие когнитивных нарушений, препятствующих анализу полученных данных; 4) наличие заболеваний нервной системы, сопровождающихся развитием хореи, дистонии, тремора, парезов и параличей.

Всего приняли участие в исследовании 80 чел., в т.ч. 21 мужчина (26,3%) и 59 женщин (73,7%). Медиана возраста респондентов составила 23,0 [22,0; 26,0] года, все являлись студентами вуза, двое участников одновременно были трудоустроены (2,5%). По этнической принадлежности большинство составили якуты - 66 чел. (82,5%), русские - 5 чел. (6,3%), другая этническая группа - 9 чел. (11,2%).

На основании анализа указанных двигательных симптомов все участники были разделены на две группы. Первую (основную) группу составили лица с наличием двигательных симптомов, которые можно отнести к тикам и/или стереотипиям, вторую (контрольную) группу - лица без двигательных феноменов.

В ходе исследования ни одному респонденту не был рекомендован

прием лекарственных препаратов и других лечебных манипуляций. При наличии двигательного феномена заключение включало характер имеющегося гиперкинеза (стереотипии, тики), наличие ассоциированных психических симптомов (обсессивно-компульсивных симптомов, признаков тревоги и депрессии) и рекомендацию очной консультации профильного специалиста (невролога или психиатра).

Для проверки чувствительности и специфичности созданного опросника из числа респондентов мы пригласили на очный осмотр группу добровольцев, которым был проведен неврологический осмотр и тщательный анализ имеющихся гиперкинезов.

Статистическая обработка проводилась в программе SPSS Statistica 25.0. Поскольку распределение большинства исследуемых количественных показателей отличалось от нормального, их описательная статистика приведена в виде медианы, 25-го и 75-го квартилей (Me [Q1; Q3]), а для сравнения двух групп количественных данных применялся U-критерий Манна-Уитни. Качественные данные приведены в виде частоты встречаемости, для сравнения бинарных данных применялось построение четырехпольной таблицы с расчетом критерия  $\chi^2$  Пирсона или точного критерия Фишера в зависимости от предполагаемого минимального значения. Для определения силы связи между двумя номинальными переменными вычислялся критерий V Крамера. Статистически значимыми считались различия при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты исследования.** Из 80 чел., участвовавших в исследовании,



Распределение гиперкинезов по частоте встречаемости (в % ко всем респондентам).  
Примечание. Не включены симптомы, наблюдающиеся менее чем у 10% пациентов.

признаки стереотипий, моторных и/или вокальных тиков выявлены у 60 чел. (75%). Каждый из них имел от 1 до 15 симптомов (медиана – 3,5 [3,0; 6,0]). Наиболее часто встречающимися двигательными симптомами (рисунок) явились прикусывание губ (53,3%), пощелкивание суставами (53,3%), почесывание волос руками (38,3%) и постукивание пальцами по поверхности (30,0%).

У 59 (73,8%) чел. выявленные двигательные симптомы расценены как стереотипии, у 10 (12,5%) – моторные тики, у 6 (7,5%) чел. – вокализмы. У 4 чел. (5,0%) моторные тики сочетались с вокализмами, что характерно для синдрома Туретта. Однако ни один респондент с данным сочетанием признаков не имел такого диагноза, 1 участник наблюдался с диагнозом резидуальная энцефалопатия, еще 1 – с диагнозом внутричерепная гипертензия. Сочетание моторных тиков и стереотипий встречалось у 9 (11,3%) чел., а сочетание всех трех признаков (моторных тиков, вокализмов, стереотипий) – у 3 (3,8%) чел.

Респонденты с гиперкинезами не отличались от представителей контрольной группы по возрасту и возрасту матери на момент рождения. Хотя бы один неврологический диагноз в

анамнезе имелся у 17 (28,3%) чел. основной группы и у 3 (15,0%) чел. контрольной группы ( $p=0,234$ ). Причем в обеих группах чаще всего выставлялся диагноз «внутричерепная гипертензия»: у 10 (16,7%) чел. основной и 2 (10,0%) чел. контрольной групп ( $p=0,47$ ). Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) отмечен только у одного респондента со стереотипиями.

По частоте ревматизма, гельминтозов, вирусных гепатитов респонденты обеих групп статистически не различались. В то же время анемию отметили 32 (53,3%) представителя основной группы и только 3 (15,0%) представителя контрольной группы ( $p=0,003$ ;  $V=0,335$ ). Из числа респондентов основной группы антидепрессанты принимал 1 (1,7) чел., нейролептики – 1 (1,7) чел., транквилизаторы – 3 (5,0%) чел. Среди респондентов контрольной группы прием указанных препаратов не зарегистрирован. Хотя курение чаще выявлено в основной группе (40% против 20%), статистически значимое различие не достигнуто.

Представители основной группы чаще закрывали сессию на «качество» (93,3% против 75,5%,  $V=0,25$ ;  $p=0,025$ ), хотя не различались по успеваемости

в школе от представителей контрольной группы (табл. 1).

Анализ ассоциированных психиатрических расстройств показал (табл. 2), что у респондентов основной группы статистически достоверно был выше уровень тревоги, тревога выявлена у 32 (53,3%) чел., тогда как среди контрольной группы – только у 2 (10,0%) чел. Обсессивно-компульсивные симптомы обнаружены у 25 (41,7%) представителей основной группы и только у 3 (15,0) из контрольной группы ( $p=0,023$ ). Наиболее часто среди основной группы выявлялись такие симптомы, как стремление к перепроверке (13 чел., 21,7%), потребность в симметрии (9 чел., 15,0) и потребность в излишней чистоте (8 чел., 13,3%). Из 25 чел. с обсессивно-компульсивными симптомами 23 чел. отмечали бессмысленность ритуалов, но избавиться самостоятельно не могли. Кроме тревоги и обсессивно-компульсивных симптомов респонденты основной группы дольше справлялись с прохождением таблицы Шульте (40,0 с [33,0; 54,5] против 31,5 с [27,5; 51,0]  $p=0,032$ ).

На очный неврологический осмотр из 80 чел. согласились 10 чел. У 7 чел., у которых, по результатам онлайн-опроса, гиперкинезы были расценены

Таблица 1

## Общая характеристика респондентов

Параметр	Основная группа (n=60)	Контрольная группа (n=20)	p-уровень
Возраст, лет	23,0 [22,0; 25,0]	25,5 [23,0; 27,0]	$p = 0,043$
Мужчины, абс. (%)	14 (23,3)	7 (35,0)	$p = 0,304$
Возраст матери на момент рождения респондента, лет	29,0 [24,2; 35,75]	31,0 [22,5; 36,75]	$p=0,854$
Учет у невролога в детстве, абс. (%)	7 (11,7)	2 (10,0)	$p = 0,838$
Неврологический диагноз в анамнезе, абс. (%)	17 (28,3)	3 (15,0)	$p = 0,234$
Соматический диагноз в анамнезе, абс. (%)	39 (65)	8 (40)	$p = 0,05$
Курение, абс. (%)	24 (40)	4 (20)	$p = 0,104$
Результат последней сессии на «качество», абс. (%)	56 (93,3)	15 (75)	$p = 0,025$ ; $V = 0,251$

Таблица 2

## Ассоциированные психиатрические симптомы у респондентов

Параметр	Основная группа (n=60)	Контрольная группа (n=20)	p-уровень
HADS, тревога, баллы	7,0 [5,0; 10,0]	4,0 [2,25; 5,75]	$p < 0,001$
Тревога, абс. (%)	32 (53,3)	2 (10,0)	$p = 0,001$ ; $V = 0,38$
HADS, депрессия, баллы	5,0 [3,25; 8,0]	4,0 [2,0; 6,75]	$p=0,151$
Депрессия, абс. (%)	22 (36,7)	5 (25,0)	$p = 0,339$
Обсессивно-компульсивные симптомы, абс. (%)	25 (41,7)	3 (15,0)	$p=0,023$
Таблица Шульте, с	40,0 [33,0; 54,5]	31,5 [27,5; 51,0]	$p=0,032$

как стереотипии, характер гиперкинеза подтвержден результатами анализа жалоб, неврологического осмотра. Напротив, среди трех человек, которые были отнесены к контрольной группе, у одного респондента в ходе очного осмотра выявлены стереотипии. Таким образом, чувствительность нашего опросника по отношению к стереотипиям составила 100%, специфичность – 66,7%.

Значительно ниже опросник был чувствителен к тикам. Так, тики выявлены только у одного пациента из трех добровольцев с гиперкинезами, но в то же время не выявлены ни у кого из контрольной группы. Следовательно, чувствительность составила 33,3%, специфичность – 100%.

**Обсуждение.** В нашем исследовании показана широкая распространенность стереотипий среди взрослых без неврологических заболеваний и интеллектуальных нарушений. Тики и стереотипии – два наиболее распространенных целенаправленных двигательных поведения, которые в части случаев могут сосуществовать. Если в легких проявлениях они со временем уменьшаются и не требуют активного вмешательства, то при тяжелых случаях могут сохраняться в дальнейшем и во взрослой жизни и влиять на повседневную активность [15].

Недавний систематический обзор выявил, что 23% детей в возрасте от 8 до 31 года со стереотипным двигательным расстройством имеют сопутствующие тики, у 37,6% пациентов выявляется СДВГ и у 16,5% – обсессивно-компульсивные симптомы. А 8% детей с синдромом Туретта имеют стереотипии [6]. Следовательно, стереотипии, тики, СДВГ и обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) могут иметь общую патофизиологическую основу. По нашим данным, сочетание тиков и стереотипий наблюдалось в 11,3% случаев.

Тики и стереотипии наряду с акатизией, синдромом беспокойных ног, обсессивно-компульсивным расстройством, поздней дискинезией и некоторыми леводопа-индуцированными дискинезиями объединяются в общий термин «расстройство аказитического спектра», поскольку в основе их развития лежат императивная потребность совершать движения и, вероятно, единый патофизиологический механизм [3].

Длительное наблюдение стереотипий у детей без умственной отсталости и РАС показало, что в подавляющем большинстве случаев (81%) они раз-

виваются до 24 мес. и чаще ассоциируются с СДВГ (30%), тиками (18%) и ОКР (10%) [12]. Практически во всех случаях стереотипии имеют затяжное течение. Так, опрос 49 детей и подростков в возрасте от 9 до 20 лет выявил, что на протяжении всего времени наблюдения (диапазон от 6,8 до 20,3 лет) стереотипии сохраняются у 48 (98%) чел., в т.ч. у 9 (19%) чел. – на протяжении более 15 лет. Однако 37 чел. отмечали улучшение симптомов, а у 10 чел. симптомы оставались на прежнем уровне [17].

Тики в подавляющем большинстве случаев начинаются в возрасте от 5 до 8 лет, у мужчин встречаются в три раза чаще, характерно кранио-каудальное распространение с первыми тиками в виде моргания, движения носа, лица, тогда как мышцы туловища и конечностей вовлекаются позднее, пик тиков приходится на возраст от 10 до 13 лет, после чего их выраженность постепенно снижается [5].

Freeman R. и соавт. наблюдали за 42 детьми (11 девочек и 31 мальчик) со стереотипным двигательным расстройством, но без самоповреждающего расстройства, умственной отсталости и РАС [10]. Среди них СДВГ встречался у 16 чел., тики – у 18, в т.ч. синдром Туретта – у 11, ОКР – у 2, обсессивно-компульсивное поведение – у 3 чел. Первые признаки стереотипий возникали в возрасте 17 мес., а диагноз был установлен в среднем в возрасте 6 лет. За 39 детьми авторы наблюдали более 6 мес., из них у 25 наступило улучшение, в т.ч. у 4 детей стереотипии полностью были купированы. Семейная история была положительной у 13 детей. В нашем исследовании представители основной группы, включавшей преимущественно пациентов со стереотипиями, чаще имели обсессивно-компульсивные симптомы и тревогу, а также несколько дольше справлялись с прохождением таблицы Шульце.

Обращает внимание отсутствие диагноза «синдром Туретта» у лиц, которые отмечают у себя все симптомы этого заболевания, такие как моторные и вокальные тики.

Интересной находкой исследования явилось более частое указание лиц основной группы на анемию. Мы провели поиск в базах PubMed, eLibrary, Google Academy, однако научных статей с обсуждением взаимосвязи анемии со стереотипиями или тиками не обнаружили. Единственным заболеванием из группы «аказитических» расстройств, который может быть обу-

словлен дефицитом железа, является синдром беспокойных ног [18].

Сильной стороной нашего исследования является высокая чувствительность созданного опросника по отношению к стереотипиям. Мы смогли показать достаточно широкую распространенность стереотипий среди взрослых людей. Несомненно, большинству респондентов, особенно при выявлении тревоги или обсессивно-компульсивных симптомов, которые снижают повседневную активность, необходимо обратиться на очный осмотр к неврологу или психиатру.

Исследование имеет и ряд ограничений. В первую очередь, это выявление признаков с использованием опросника. В то же время очные осмотры выявили довольно высокую их чувствительность к стереотипиям, но низкую чувствительность к тикам. Во-вторых, мы не учитывали возраст развития гиперкинезов. В-третьих, мы ограничились обсессивно-компульсивными симптомами. Однако последний пункт является достаточно оправданным, поскольку выставление диагноза «обсессивно-компульсивное расстройство», несомненно, требует очной консультации врача-психиатра.

**Заключение.** Стереотипии встречаются не только среди детей при нормальном развитии, но и довольно распространены среди взрослого населения, даже при отсутствии органического поражения головного мозга и когнитивного снижения, и, примерно, в половине случаев сочетаются с обсессивно-компульсивными симптомами и тревогой. Хотя активное лечение может потребоваться не во всех случаях, но при влиянии стереотипий, тиков, обсессивно-компульсивных симптомов на повседневную активность, развитие стигматизации фармакотерапия или психотерапия могут быть вариантами улучшения состояния человека.

## Литература

1. Атаева Л.Ж., Макаров И.В. Стереотипии у детей // Социальная и клиническая психиатрия. 2021. №31(2). С. 79-85.
2. Attaeva L.Zh., Makarov I.V. Stereotypes in children // Social and clinical psychiatry. 2021. Vol. 31(2). P. 79-85.
3. Залялова З.А. Границы непроизвольности тиковых гиперкинезов // Бюлл. Национального общества по изучению болезни Паркинсона. 2022. №2. С. 61-65.
4. Zalyalova Z.A. Boundaries of involuntary tic hyperkineses // Bulletin of the National Society for the Study of Parkinson's Disease. 2022. Vol. 2. P. 61-65. DOI: 10.24412/2226-079X-2022-12436.



3. Клиническая феноменология и патофизиологические механизмы дневных и ночных императивных движений / Ахмадулина А.О., Чимагомедова А.Ш., Левин О.С. [и др.] // Ж-л неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022. №122(11). С. 67-72.

Clinical phenomenology and pathophysiological mechanisms of daytime and nighttime imperative movements / Akhmadulina A.O., Chimagomedova A.Sh., Levin O.S. [et al.] // S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2022. Vol. 122(11). P. 67-72. DOI: 10.17116/jnevro202212211267.

4. Hoch J., Spofford L., Dimian A. [et al.] A direct comparison of self-injurious and stereotyped motor behavior between preschool-aged children with and without developmental delays. *J Pediatr Psychol.* 2016. Vol. 41(5). P. 566-572. DOI: 10.1093/jpepsy/jsv102

5. Martino D., Madhusudan N., Zis P. [et al.] An Introduction to the Clinical Phenomenology of Tourette Syndrome. In: *International Review of Neurobiology.* Amsterdam: Elsevier Inc., 2013. P. 1-33. DOI: 10.1016/B978-0-12-411546-0.00001-9

6. Cavanna A.E., Purpura G., Riva A. [et al.] Co-morbid tics and stereotypies: a systematic literature review. *Neurol Sci.* 2023. Vol. 45(2). P. 477-483. DOI: 10.1007/s10072-023-07095-y

7. Bonnet C., Roubertie A., Doummar D. [et al.] Developmental and benign movement disorders in childhood. *Mov Disord.* 2010. Vol. 25(10). P. 1317-1334. DOI: 10.1002/mds.22944

8. Castellanos F.X., Ritchie G.F., Marsh W.L. [et al.] DSM-IV stereotypic movement disorder: persistence of stereotypies of infancy in intellectually normal adolescents and adults. *J Clin Psychiatry.* 1996. Vol. 57(3). P. 116-122.

9. Szejko N., Robinson S., Hartmann A. [et al.] European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders-version 2.0. Part I: assessment. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2022. Vol. 31(3). P. 383-402. DOI: 10.1007/s00787-021-01842-2

10. Freeman R.D., Soltanifar A., Baer S. Stereotypic movement disorder: Easily missed. *Dev Med Child Neurol.* 2010. Vol. 52(8). P. 733-738. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2010.03627.x

11. Gal E., Dyck M.J., Passmore A. The relationship between stereotyped movements and self-injurious behavior in children with developmental or sensory disabilities. *Res Dev Disabil.* 2009. Vol. 30(2). P. 342-352. DOI: 10.1016/j.ridd.2008.06.003

12. Harris K.M., Mahone E.M., Singer H.S. Nonautistic Motor Stereotypies: Clinical Features and Longitudinal Follow-Up. *Pediatr Neurol.*

2008. Vol. 38(4). P. 267-272. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2007.12.008

13. Katherine M. Stereotypic Movement Disorders. *Semin Pediatr Neurol.* 2018. Vol. 25. P. 19-24. DOI: 10.1016/j.spen.2017.12.004

14. Maltête D. Adult-onset stereotypical motor behaviors. *Rev Neurol (Paris).* 2016. Vol. 172(8-9). P. 477-482. DOI: 10.1016/j.neurol.2016.07.002

15. Martino D., Hedderly T. Tics and stereotypies: A comparative clinical review. *Park Relat Disord.* 2019. Vol. 59. P. 117-124. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2019.02.005

16. Melo C., Ruano L., Jorge J. [et al.]. Prevalence and determinants of motor stereotypies in autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Autism.* 2020. Vol. 24(3). P. 569-590. DOI: 10.1177/1362361319869118

17. Oakley C., Mahone E.M., Morris-Berry C. [et al.]. Primary complex motor stereotypies in older children and adolescents: Clinical features and longitudinal follow-up. *Pediatr Neurol.* 2015. Vol. 52(4). P. 398-403.e1. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.11.002

18. Gossard T.R., Trotti L.M., Videnovic A. [et al.]. Restless Legs Syndrome: Contemporary Diagnosis and Treatment. *Neurotherapeutics.* 2021. Vol. 18(1). P. 140-155. DOI: 10.1007/s13311-021-01019-4

Г.П. Романов, В.Г. Пшенникова, Ф.М. Терютин,  
А.В. Соловьев, С.А. Федорова, Н.А. Барашков

## ДОЛЯ И СТРУКТУРА АССОРТАТИВНЫХ БРАКОВ ПО ГЛУХОТЕ В РЕСПУБЛИКЕ БУРЯТИЯ

DOI 10.25789/YMJ.2024.86.04

УДК 575.174

В работе представлен анализ доли и структуры ассортативных браков (АБ) по глухоте в Республике Бурятия. Выявлено, что при высокой частоте АБ брачная структура характеризовалась высокой долей комплементарных и низкой долей некомплементарных и сегрегирующих АБ, что, вероятно, связано с особенностями генетической структуры наследственных форм потери слуха в Республике Бурятия.

**Ключевые слова:** наследственная потеря слуха, ассортативные браки, язык жестов, аутомно-рецессивная глухота 1А типа (DFNB1A), Бурятия.

The paper presents an analysis of the share and structure of assortative marriages (AM) based on deafness in the Republic of Buryatia. It was revealed that with a high frequency of AM, the marital structure was characterized by a high proportion of complementary and a low proportion of non-complementary and segregating AM, which is probably due to features of the genetic structure of hereditary forms of hearing loss in the Republic of Buryatia.

**Keywords:** hereditary hearing loss, assortative marriages, sign language, autosomal recessive deafness 1A (DFNB1A), Buryatia.

Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова: **РОМАНОВ Георгий Прокопьевич** – к.б.н., н.с. ИЕН, gromanov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2936-5818, **СОЛОВЬЕВ Айсен Васильевич** – к.б.н., с.н.с. ИЕН, nelloann@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0914-3609.

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: **ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна** – к.б.н., в.н.с., psennikova-vera@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6866-9462; **ТЕРЮТИН Федор Михайлович** – к.м.н., н.с., rest26@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8659-0886, **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., barashkov2004@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6984-7934.

**ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., зав. науч.-исслед. лаб. ИЕН СВФУ им. М.К. Аммосова, с.н.с. ЯНЦ КМП, sardaanafedorova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6952-3868.

**Введение.** Изобретатель телефона Александр Грэйам Белл в 1883 г. впервые высказал предположение о том, что частые браки между глухими людьми могут привести к росту встречаемости наследственных форм потери слуха [7, 11]. В 2000-х гг. это предположение вновь было переосмыслено Уолтером Нэнсом, который сформулировал гипотезу о том, что репродуктивные возможности глухих увеличиваются со временем и браки между глухими происходят не случайно, а

по принципу ассортативности, что в сумме может привести к увеличению частоты «коннективной» формы глухоты, обусловленной патогенными вариантами гена *GJB2* (Cx26) (DFNB1A, OMIM # 220290) [14]. В последующем эта гипотеза была подкреплена при помощи компьютерного моделирования, которое показало, что увеличение репродуктивных возможностей и интенсивные ассортативные браки (АБ) действительно могли привести к удвоению частоты наиболее распро-

странённой формы «коннексиновой» глухоты в США менее чем за 200 лет, после внедрения жестового языка [15]. Данная гипотеза получила убедительные доказательства в свою пользу, как по данным динамики социо-демографической структуры индивидов с нарушениями слуха в США с XIX по XX в. [4, 13], так и по данным других вычислительных экспериментов по компьютерному моделированию распространения наследственной потери слуха [10].

Гипотеза У. Нэнса предполагает, что эффект ассортативных браков ограничен самой частой формой рецессивной потери слуха, так как при частых АБ критичной является доля браков, в которых оба партнера имеют одинаковую генетическую этиологию потери слуха и имеют 100% вероятность рождения глухих детей. Согласно данной гипотезе, такие браки называются некомплементарными. Соответственно, в популяциях, в которых преобладает одна мажорная рецессивная форма потери слуха, интенсивные АБ по глухоте могут привести к большей трансмиссии патогенных аллелей в последующие поколения [1-5, 13-15].

Ранее было показано, что доля ассортативных браков между глухими индивидами в Якутии составляет 77,1%, среди которых 24% являются некомплементарными (потеря слуха у обоих супругов обусловлена рецессивными патогенными вариантами гена *GJB2*) [1]. Агентно-ориентированное компьютерное моделирование распространения «коннексиновой» формы глухоты (DFNB1A) в Якутии показало, что при наличии ассортативных браков доля рецессивных мутантных гомозигот практически удвоилась в течение первых четырех поколений [5]. Эти данные позволяют предположить, что ассортативные браки между глухими людьми в Якутии в будущем могут привести к увеличению частоты наследственной «коннексиновой» формы потери слуха, как это было показано ранее для населения США [4, 10, 13-15].

В связи с этим **целью** настоящей работы являлся анализ доли и структуры ассортативных браков по глухоте в ранее не изученном соседнем с Якутией регионе Восточной Сибири – в Республике Бурятия.

**Материал и методы.** У глухих людей, состоящих в Бурятском отделении Всероссийского общества глухих (г. Улан-Удэ), с помощью сурдопереводчиков было проведено специализированное анкетирование, направ-

ленное на выяснение брачного статуса и состояния слуха брачного партнера. Выборка глухих состояла из 201 индивида (113 женщин и 88 мужчин) в возрасте от 21 до 77 лет (средний возраст  $46,7 \pm 7,9$  года). Этнический состав выборки глухих: буряты – 98 чел. (48,7%), русские – 85 чел. (42,3%) и остальные (индивидуумы смешанной этнической принадлежности, а также единичные представители других национальностей) – 18 чел. (8,9%).

Для анализа структуры браков информация была доступна для 168 индивидов, на которых приходилось 149 браков (учитывались также повторные браки). Индивидуумы считались состоящими в браке при наличии зарегистрированного брака и/или при наличии общих детей. Ассортативным браком считался брак, в котором оба брачных партнера были глухие. Некомплементарным считали АБ, в котором все дети были глухими, комплементарным – брак, в котором все дети были слышащими. Браки, в которых были как слышащие, так и глухие дети, были обозначены как сегрегирующие.

Статистический анализ между группами был проведен с помощью теста  $\chi$ -квадрат с использованием программного обеспечения Biostat (McGraw-Hill, Inc. Version 3.03). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

Обследования, предусмотренные рамками данной научно-исследовательской работы, проводились после информированного письменного согласия участников. Научно-исследовательская работа одобрена локальным комитетом по биомедицинской этике при ЯНЦ КМП в 2019 г. (г. Якутск, протокол №7 от 27 августа 2019 г.).

**Результаты и обсуждение.** Анализ брачной структуры глухих людей показал, что доля браков между глухими индивидами в Бурятии составляет 81,8% (122 из 149 проанализированных браков), а в 18,2% случаев (27 браков) браки были заключены между глухими и слышащими людьми. Среди всех ассортативных браков доля некомплементарных браков составила 5,7% (7 из 122), сегрегирующих – 7,3% (9 из 122) и комплементарных – 86,9% (106 из 122) (табл. 1).

Мы сравнили долю ассортативных браков в Бурятии с данными по другим 10 изученным регионам мира, для которых была рассчитана доля браков между глухими индивидами (табл. 2). В результате доля браков между глухими индивидами в Бурятии (81,8%) оказалась одной из наиболее высоких, что свидетельствует о наличии положительной брачной ассортативности по признаку «глухота». Высокая доля ассортативных браков между глухими брачными партнерами, наряду с широким использованием жестового языка, является одной из основных характеристик консолидированных сообществ глухих людей

Таблица 1

Брачная структура лиц с нарушениями слуха в Республике Бурятия

Браки	n (%)
Всего	149 (100)
Ассортативные:	122 (81,8)
- некомплементарные	7 (5,7)
- сегрегирующие	9 (7,3)
- комплементарные	106 (86,9)
Неассортативные	27 (18,2)

Таблица 2

Доля ассортативных браков в Бурятии в сопоставлении с доступными литературными данными

Регион	Доля АБ, %	Ссылка
Россия, Республика Бурятия	81,8	[Данное исследование]
Россия, Республика Саха (Якутия)	77,1	[1]
США	79,5	[13]
Великобритания, Северная Ирландия	89,3	[17]
Швеция, Нарке	99,0	[8]
Швеция, Варmland	10,0	
Индия	56,6	[16]
Турция	46,8	[18]
Монголия	37,5	[12]
Тунис	10,0-30,0	[9]

Примечание. Серым цветом выделены регионы, для которых доля АБ была ниже 60%.

Таблица 3

## Сравнительный анализ доли и структуры АБ по глухоте в Бурятии и Якутии

Регион	Ассортативные браки	Некомплементарные браки	Комплементарные браки	Сегрегирующие	Ссылка
Республика Бурятия	122 из 149 (81,8%)	7 из 122 (5,7%)	106 из 122 (86,9%)	9 из 122 (7,3%)	[Данная работа]
Республика Саха (Якутия)	81 из 105 (77,1%)	19 из 81 (23,5%)	62 из 81 (76,5%)	24 из 81 (29,6%)	[1]
$\chi^2$	0,86	<b>13,69</b>	3,65	<b>17,71</b>	-
$p$	>0,05	<b>&lt;0,001</b>	>0,05	<b>&lt;0,001</b>	-

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ).

(deaf culture). Подобная высокая доля АБ браков считается характерной для стран с активным использованием глухими людьми жестового языка: Великобритания (Северная Ирландия) – 89,3%, США – 79,5, Швеция (регион Нерке) – 99%. Напротив, в странах, где внедрение жестового языка произошло сравнительно недавно, доля АБ гораздо ниже: Тунис – 10-30%, Монголия – 37,5, Турция – 46,8% (табл. 2). Как видно из табл. 2, в двух регионах России (Бурятии и Якутии) также зафиксирована высокая доля АБ по глухоте, вероятно, связанная с более длительной историей использования жестового языка. Например, первая школа по обучению глухих на основе жестового языка появилась в г. Якутске в 1951 г., в то время как в Монголии первая подобная школа была открыта в г. Улан-Батор – только в 1995 г. [1, 18].

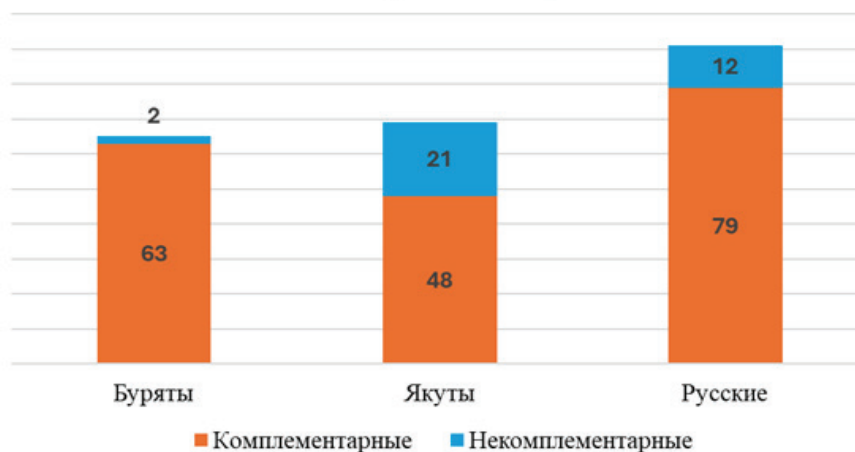
Далее мы сравнили долю и структуру ассортативных браков в Бурятии с долей и структурой АБ в Якутии, в которой ранее был проведен анализ брачной ассортативности среди людей с нарушениями слуха [1]. Сравнительный анализ доли и структуры АБ по глухоте в Бурятии и Якутии представлен в табл. 3. Доля ассортативных браков по глухоте в Бурятии составляла 81,8%, была сопоставима с долей ассортативных браков в Якутии – 77,1% ( $\chi^2 = 0,86$ ,  $p > 0,05$ ). Однако структура АБ существенно отличалась: так, доля некомплементарных ассортативных браков в Бурятии (5,76%) оказалась в 4 раза ниже, чем в Якутии, где на долю некомплементарных браков приходилось 23,5% ( $\chi^2 = 13,69$ ,  $p < 0,001$ ). Кроме того, доля сегрегирующих браков в Бурятии (7,36%) также в 4 раза была ниже, чем в Якутии (29,6%) ( $\chi^2 = 17,71$ ,  $p < 0,001$ ), в то время как доля комплементарных браков в Бурятии (86,9%) и Якутии (76,5%) статистически не отличалась ( $\chi^2 = 3,65$ ,  $p > 0,05$ ) (табл. 3).

При анализе браков по этнической принадлежности выявлено, что максимальная доля некомплементарных АБ была выявлена у якутов (30% – 21 из 69 АБ), средние значения были выявлены у русских (13% – 12 из 91 АБ) и минимальная доля некомплементарных АБ была выявлена среди бурят (3% – 2 из 65 АБ) (рисунок).

Существенная разница в доле некомплементарных и сегрегирующих браков при одинаковой частоте ассортативных браков по глухоте в Бурятии

(81,8%) и Якутии (77,1%) может объясняться особенностями генетической структуры наследственных форм потери слуха в этих соседних регионах Восточной Сибири. При сравнении вклада патогенных вариантов гена *GJB2*, обуславливающих «коннексиновую» форму потери слуха (DFNB1A, OMIM #220290), выявлено, что среди бурятских пациентов (5,1%) ее вклад был в 10 раз ниже, чем вклад этой формы потери слуха у пациентов якутов (52,7%) ( $\chi^2 = 36,69$ ,  $p < 0,001$ ) (табл. 4).

Типы ассортативных браков



Доля комплементарных и некомплементарных АБ в зависимости от этнической принадлежности

Таблица 4

## Сравнительный анализ вклада «коннексиновой» формы глухоты (DFNB1A) у бурят и якутов с нарушениями слуха

Этническая принадлежность пациентов	Вклад DFNB1A	Ссылка
Буряты	4 из 79 (5,1%)	[19]
Якуты	29 из 55 (52,7%)	[1]
$\chi^2$	<b>36,69</b>	-
$p$	<b>&lt;0,001</b>	-

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ).



Ранее было показано, что относительно высокая доля некомплементарных и сегрегирующих браков в Якутии связана с распространенностью одной мажорной «коннексиновой» формы потери слуха (47% некомплементарных браков были зарегистрированы между глухими людьми с DFNB1A) [1]. В настоящее время данный регион Восточной Сибири известен как наиболее крупный локальный очаг накопления аллельной формы данного заболевания, связанный с патогенным вариантом сайта сплайсинга с.-23+1G>A гена *GJB2*, сформировавшийся более 800 лет назад в результате эффекта основателя [6]. По аналогии с ранее полученными результатами в Якутии низкая доля некомплементарных и сегрегирующих ассортативных браков в Бурятии, вероятно, свидетельствует в пользу отсутствия доминирования не только «коннексиновой» (вклад DFNB1A - 5,1%, один из самых низких вкладов в мире) [19], но и какой-либо другой преобладающей аутосомно-рецессивной формы потери слуха в популяции бурят. В свою очередь, это практически полностью нивелирует описанный Уолтером Нэнсом эффект фиксации патогенных аутосомно-рецессивных аллелей, связанный с ассортативными браками по глухоте среди коренного населения региона озера Байкал.

**Заключение.** В Республике Бурятия выявлена высокая доля ассортативных браков по глухоте (81,8%), что свидетельствует о высокой консолидации сообществ глухих людей. При высокой частоте АБ структура браков характеризовалась высокой долей комплементарных (86,8%) и низкой долей некомплементарных (5,7%) и сегрегирующих ассортативных браков (7,3%), что, вероятно, связано с особенностями генетической структуры наследственных форм потери слуха в Республике Бурятия.

*Работа выполнена в рамках НИР ЯНЦ КМП «Изучение генетической структуры и груза наследственной*

*патологии в популяциях Республики Саха (Якутия) и Государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (FSRG-2023-0003).*

## Литература

1. Брачная структура, репродуктивные параметры и мутации гена *GJB2* (Cx26) у глухих людей в Якутии / Г.П. Романов, Н.А. Барашков, Ф.М. Терютин [и др.] // Генетика. 2018. Т.54, №5. С.547-555. DOI: 10.1134/S1022795418050071
2. Marital structure, reproductive parameters and mutations of the *GJB2* (Cx26) gene in deaf people in Yakutia / G.P. Romanov, N.A. Barashkov, F.M. Teryutin [et al.] // Genetics. 2018. Vol.54, No. 5. P.547-555. DOI: 10.1134/S1022795418050071
3. Романов Г.П., Барашков Н.А. Роль ассортативных браков по глухоте в распространенности наследственной потери слуха // Якутский медицинский журнал. 2022. №4. С.96-100. DOI 10.25789/УМЖ.2022.80.25
4. Романов Г.П., Барашков Н.А. The role of assortative marriages due to deafness in the prevalence of hereditary hearing loss // Yakut Medical Journal. 2022. No. 4. P.96-100. DOI 10.25789/УМЖ.2022.80.25
5. Роль социально-демографической структуры сообществ глухих людей в распространенности наследуемых форм потери слуха / О.Л. Посух, М.С. Бады-Хоо, М.В. Зыцарь [и др.] // Вавилов. журн. генетики и селекции. 2016. Т. 20, № 1. С. 7–15. doi.org/10.18699/VJ16/098
6. The role of the social and demographic structure of communities of deaf people in the prevalence of inherited forms of hearing loss / O.L. Posukh, M.S. Bady-Khoo, M.V. Zytsar [et al.] // Vavilov. magazine genetics and selection. 2016. T. 20, No. 1. P. 7–15. doi.org/10.18699/VJ16/098
7. A Comparative Analysis of the Genetic Epidemiology of Deafness in the United States in Two Sets of Pedigrees Collected More than a Century Apart / K. S. Arnos, K. O. Welch, M. Tekin [et al.] // The American Journal of Human Genetics. 2008. V. 83. № 2. P. 200-207.
8. Agent-Based Modeling of Autosomal Recessive Deafness 1A (DFNB1A) Prevalence with Regard to Intensity of Selection Pressure in Isolated Human Population / G.P. Romanov, A.A. Smirnova, V.I. Zamyatin [et al.] // Biology-Basel. 2022; 11(2):257. DOI: 10.3390/biology11020257.
9. Autosomal recessive deafness 1A (DFNB1A) in Yakut population isolate in Eastern Siberia: extensive accumulation of the splice site mutation IVS1+1G>A in *GJB2* gene as a result of founder effect / N.A. Barashkov, L.U. Dzhemileva, S.A. Fedorova [et al.] // Journal of Human Genetics. 2011. V. 56. № 9. P. 631-639.
10. Bell A. M. Visible speech: the science of universal alphabets; or Self-interpreting physiological letters, for the writing of all languages in

one alphabet / A. M. Bell, London: Simpkin, Marshall & Co., 1867. 126 c.

8. Carlsson P.-I. I. Marital status and birthrate of deaf people in two Swedish counties: The impact of social environment in terms of deaf community / P.-I. I. Carlsson, B. Danermark, E. Borg // American Annals of the Deaf. 2004. V. 149. № 5. P. 415-420.

9. Chaabani H. Genetic heterogeneity study of non-syndromic autosomal recessive sensorineural deafness within the Tunisian population / H. Chaabani, S. Ben Arab, K. Chebbi // Annales de genétique. 1995. V. 38, № 3. P. 158-61.

10. Deaf intermarriage has limited effect on the prevalence of recessive deafness and no effect on underlying allelic frequency / D. C. Braun, S. Jain, E. Epstein [et al.] // PLoS ONE. 2020. № 11 November (15). P. 1–13. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241609

11. Gray C. Reluctant Genius: Alexander Graham Bell and the Passion for Invention / C. Gray. New York : Arcade Pub, 2006. 466 c

12. *GJB2* mutations in mongolia: Complex alleles, low frequency, and reduced fitness of the deaf / M. Tekin, X.-J. J. Xia, R. Erdenetungalag [et al.] // Annals of Human Genetics. 2010. V. 74. № 2. P. 155-164.

13. Fitness Among Individuals with Early Childhood Deafness: Studies in Alumnii Families from Gallaudet University / S.H. Blanton, W.E. Nance, V.W. Norris [et al.] // Annals of Human Genetics. 2010. V. 74. № 1. P. 27-33.

14. Nance, W. E. Relation between choice of partner and high frequency of connexin-26 deafness / W.E. Nance, X.-Z. Liu, A. Pandya // The Lancet. 2000. V. 356. № 9228. P. 500-501.

15. Nance, W. E. Relevance of Connexin Deafness (DFNB1) to Human Evolution \*\*This article represents the opinions of the authors and has not been peer-reviewed. / W. E. Nance, M. J. Kearsey // The American Journal of Human Genetics. 2004. V. 74. № 6. P. 1081-1087.

16. Role of DFNB1 mutations in hereditary hearing loss among assortative mating hearing impaired families from South India / P. Amritkumar, J.M. Jeffrey, J. Chandru [et al.] // BMC Med Genet - 2018 Jun 19;19(1):105. doi: 10.1186/s12881-018-0609-6.

17. Stevenson, B. A. C. Hereditary Deaf Mutism, With Particular Reference To Northern Ireland / B. A. C. Stevenson, E. A. Cheeseman // Annals of Human Genetics. 1956. V. 20. № 3. P. 177-231.

18. Tekin M, Arici ZS. Genetic epidemiological studies of congenital/prelingual deafness in Turkey: population structure and mating type are major determinants of mutation identification. // Am J Med Genet A. 2007 Jul 15;143A(14):1583-91. doi: 10.1002/ajmg.a.31702.

19. The *GJB2* (Cx26) Gene Variants in Patients with Hearing Impairment in the Baikal Lake Region (Russia) / V.G. Pshennikova, F.M. Teryutin, A.M. Cherdonova [et al.] // Genes. 2023, 14, 1001. doi: 10.3390/genes14051001.



DOI 10.25789/YMJ.2024.86.05

УДК 616.33-002:053.5/616.054

**Г.Ф. Адиева, Т.К. Ларионова, Р.А. Даукаев, Г.Р. Аллаярова,  
Е.Е. Зеленковская, С.Р. Афонькина, Э.Н. Усманова**

## **ВОЗРАСТНЫЕ И ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОДЕРЖАНИЯ ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ В ВОЛОСАХ ЖИТЕЛЕЙ Г. УФЫ**

Исследованы возрастные и половые особенности содержания макро- и микроэлементов в волосах жителей крупного промышленного города. Во всех возрастных группах в волосах и у мужчин, и у женщин выявлен дефицит цинка и меди на фоне избытков хрома, свинца и марганца. Выявлен недостаток кальция в волосах мужчин до 65 лет, у женщин он содержится в диапазоне референтных значений. Установлено превышение верхней границы допустимого содержания Ni у мужчин. Отмечается тенденция к более высокому накоплению кадмия, свинца и мышьяка в волосах у мужской части населения. У женщин старше 65 лет определены минимальные уровни эссенциальных элементов – кальция, магния, цинка и меди, у мужчин этого возраста – меди, железа и марганца. Токсичные элементы кадмий, свинец и мышьяк максимально накапливаются к 65 годам и старше.

Результаты исследования могут быть использованы как дополнительный метод для определения особенностей и времени появления различных заболеваний, а также для медицинской коррекции дисэлементозов, обогащения рационов необходимыми микронутриентами.

**Ключевые слова:** макроэлементы, микроэлементы, волосы, возраст, жители Уфы.

The age and sex characteristics of the content of macro- and microelements in the hair of residents of the large industrial city have been studied. In all age groups, zinc and copper deficiency was found in the hair of both men and women against the background of excess chromium, lead and manganese. A lack of calcium in the hair of men under 65 years of age was revealed, in women it is contained in a range of reference values. The upper limit of the acceptable Ni content in men has been exceeded. There is a tendency to a higher accumulation of cadmium, lead and arsenic in the hair of the male part of the population. Minimum levels of essential elements – calcium, magnesium, zinc and copper - have been determined in women over 65 years, and copper, iron and manganese in men of this age. Toxic elements cadmium, lead and arsenic accumulate to the maximum by the age of 65 and older.

The results of the study can be used as an additional method to determine the characteristics and time of occurrence of various diseases, and also for the medical correction of dyselementoses, enrichment of diets with necessary micronutrients.

**Keywords:** macronutrients, microelements, hair, age, residents of Ufa.

**Введение.** Изучение элементного статуса населения является весьма перспективным научным направлением в связи с растущим загрязнением среды обитания металлами и их значимостью для функционирования организма. Роль элементов для организма человека не вызывает сомнения, например, кальций участвует во всех видах обмена (белковом, минеральном,

жировом, углеводном, энергетическом). При его дефиците нарушаются обменные процессы, страдают кости, мышцы, нервная и сердечно-сосудистая системы, слабеет иммунитет [2]. Недостаток магния может приводить к заболеваниям нервной системы, сердца, желчного пузыря, почек, поджелудочной железы, вызывать сахарный диабет, атеросклероз [11]. Железо – жизненно необходимый элемент для роста, деления, дифференциации и жизнедеятельности клеток организма, однако при избыточном поступлении может вызвать необратимое повреждение клеточных структур [7]. Недостаток цинка в организме проявляется развитием кожных заболеваний, снижением иммунитета, психическими нарушениями, задержкой роста и полового развития [16]. Ввиду отсутствия клинических симптомов у взрослых дефицит цинка является серьезной проблемой во всем мире. Медь и марганец входят в состав многих ферментов, которые участвуют в окислительно-восстановительных реакциях организма [8]. При недостатке меди могут развиваться ломкость костей, нейтропения, аневризмы артерий. Марганец оказывает влияние на рост, размноже-

ние, кроветворение, иммунитет, обмен веществ, играет существенную роль в защите организма от вредных воздействий перекисных радикалов.

Для жителей различных регионов характерны особенности формирования элементного статуса, который зависит как от состояния окружающей среды и профессионального воздействия, так и качества питания, образа жизни и других факторов.

Для г. Уфы – крупного промышленного центра Республики Башкортостан, характерен высокий риск загрязнения атмосферного воздуха, воды водоемов, почвы токсичными металлами, связанный с деятельностью предприятий нефтепереработки, машиностроения, интенсивностью транспортного потока [1, 3, 5, 10]. Это в значительной степени определяет нагрузку металлами на организм жителей столицы республики.

На основании ранее проведенных исследований сформирована база референтных значений элементного состава биологических сред (кровь, волосы) [4]. Среди биологических сред волосы являются наиболее информативным и доступным материалом для анализа содержания химических эле-

ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» Роспотребнадзора, Уфа: **АДИЕВА Гюзелия Фаритовна** – к.б.н., с.н.с., agyzelia@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2377-3471>, **ЛАРИОНОВА Татьяна Кенсариевна** – к.б.н., доцент, в.н.с., larionovatk@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9754-4685>, **ДАУКАЕВ Рустем Аскарлович** – к.б.н., зав. отделом, ufa.lab@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0421-4802>, **АЛЛАЯРОВА Гузель Римовна** – к.б.н., с.н.с., ufa.lab@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0838-3598>, 8-903-354-92-89, **ЗЕЛЕНКОВСКАЯ Евгения Евгеньевна** – м.н.с., ufa.lab@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0445-9057>, **АФОНЬКИНА Светлана Разифовна** – к.х.н., с.н.с., ufa.lab@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0445-9057>, **УСМАНОВА Эльза Наилевна** – м.н.с., ufa.lab@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5455-6472>.

ментов в организме человека [18, 20]. Однако для диагностики дисэлементозов необходимо учитывать половые и возрастные особенности человека, поскольку с возрастом организм становится более восприимчивым к воздействию макро- и микроэлементов [6]. Кроме того, возрастные различия содержания химических элементов в биосредах у женщин и мужчин могут объяснить разную склонность к некоторым заболеваниям [15]. Анализ литературных данных показал разнонаправленность в возрастных перестройках содержания макро- и микроэлементов в волосах, приводящих с возрастом не только к недостатку, но и к избытку некоторых элементов [6, 15, 19].

**Цель работы:** изучить возрастные и половые особенности содержания макро- и микроэлементов в волосах жителей крупного промышленного города.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие жители г. Уфы, проживающие в данной местности не менее пяти лет и не имеющие профессионального контакта с солями тяжелых металлов. Выполнение обследований одобрено биоэтической комиссией ФБУН «Уфимский НИИ медицины

труда и экологии человека», протокол № 01-11 от 15.11.2022. Образцы волос были отобраны у 296 клинически здоровых человек (125 мужчин и 171 женщины) с их письменного информированного согласия. Пробы отбирали в бумажные пакеты, волосы состригали с затылочной части головы, до выполнения анализа хранили в сухом месте при комнатной температуре. Содержание химических элементов кальция (Ca), магния (Mg), железа (Fe), цинка (Zn), меди (Cu), марганца (Mn), хрома (Cr), никеля (Ni), кадмия (Cd), свинца (Pb), ртути (Hg) и мышьяка (As) после пробоподготовки определяли методом атомно-абсорбционной спектроскопии на приборах с пламенной и электротермической атомизацией согласно действующим нормативным документам.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics 21.0. Проверку нормальности распределения осуществляли с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Множественные сравнения содержания химических элементов в волосах обследуемых изучаемых групп выполняли с использованием критерия Краскела-Уоллиса.

Для установления различий между двумя независимыми выборками (женщины и мужчины) по содержанию элемента использовали критерий Манна-Уитни. Различия принимались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

При обработке данных были выделены четыре возрастные группы обследованных: 18-29 лет, 30-44 года, 45-65 лет и старше 65 лет. Результаты исследований, представленные в виде медианы с межквартильным интервалом 25-75 процентилей, сравнивали с референтными значениями концентраций химических элементов, приведенными в работе А.В. Скального (2003) [12].

**Результаты и обсуждение.** Результаты исследования содержания химических элементов в волосах мужского и женского населения г. Уфы с разделением по возрастным группам представлены в табл. 1 и 2.

При рассмотрении результатов исследований по химическим элементам установлено, что в волосах женщин кальция содержится больше, чем у мужчин, во всех возрастных группах, кроме лиц старше 65 лет ( $p < 0,0001$ ). Содержание кальция в волосах у женской части населения с возрастом уменьшается ( $H=19,03$ ;  $p < 0,0001$ ).

Таблица 1

Содержание химических элементов в волосах мужчин, медиана (25 и 75 перцентиль), мкг/г

Химический элемент	Возрастная группа					
	18-29 лет n=34	30-44 лет n=39	45-65 лет n=31	Референтные значения (25 и 75 перцентиль)	Старше 65 лет n=21	Референтные значения (25 и 75 перцентиль)
Ca	429 (347; 623)	489 (398; 658)	475 (376; 611)	<b>494; 1619</b>	539 (473; 721)	<b>354; 1122</b>
Mg	34 (29; 46)	42 (34; 51)	43 (35; 59)	<b>39; 137</b>	38 (29; 42)	<b>32; 113</b>
Fe	19,7 (14,0; 27,1)	21,3 (13,2; 28,0)	24,5 (15,9; 29,9)	<b>11; 24</b>	15,9 (11,5; 19,5)	<b>12; 25</b>
Zn	108 (105; 127)	117 (114; 126)	120 (112; 150)	<b>155; 206</b>	120 (113; 141)	<b>145; 196</b>
Cu	8,6 (7,4; 10,0)	11,0 (9,1; 12,1)	9,0 (7,0; 11,0)	<b>9; 14</b>	6,9 (6,8; 10,0)	<b>9; 12</b>
Mn	1,00 (0,72; 1,81)	0,85 (0,66; 1,06)	1,40 (1,10; 1,67)	<b>0,32; 1,13</b>	0,80 (0,65; 0,93)	<b>0,31; 1,29</b>
Cr	0,74 (0,42; 1,06)	0,99 (0,87; 1,32)	1,63 (1,49; 1,78)	<b>0,32; 0,96</b>	1,97 (1,42; 2,01)	<b>0,20; 0,60</b>
Ni	0,57 (0,50; 0,62)	0,59 (0,48; 0,66)	0,55 (0,48; 0,60)	<b>0,14; 0,53</b>	0,53 (0,39; 0,58)	<b>0,14; 0,51</b>
Cd	0,084 (0,076; 0,147)	0,078 (0,052; 0,123)	0,090 (0,078; 0,090)	<b>0,02; 0,12</b>	0,066 (0,041; 0,093)	<b>0,02; 0,13</b>
Pb	2,63 (2,41; 3,42)	3,32 (2,80; 3,83)	2,44 (2,25; 2,99)	<b>0,38; 1,40</b>	3,78 (2,73; 4,20)	<b>0,50; 1,67</b>
Hg	0,252 (0,202; 0,307)	0,168 (0,136; 0,204)	0,176 (0,156; 0,187)	-	0,181 (0,176; 0,188)	-
As	0,023 (0,015; 0,034)	0,026 (0,020; 0,032)	0,042 (0,040; 0,054)	<b>0,00; 0,56</b>	0,077 (0,062; 0,086)	<b>0,00; 0,98</b>

Таблица 2

Содержание химических элементов в волосах женщин, медиана (25 и 75 перцентиль), мкг/г

Химический элемент	Возрастная группа					
	18-29 лет n=47	30-44 лет n=57	45-65 лет n=37	Референтные значения (25 и 75 перцентиль)	Старше 65 лет n=30	Референтные значения (25 и 75 перцентиль)
Ca	1049 (875; 1493)	636 (317; 897)	875 (364; 1027)	<b>494; 1619</b>	387 (286; 692)	<b>354; 1122</b>
Mg	44 (34; 68)	39 (34; 63)	42 (31; 54)	<b>39; 137</b>	34 (27; 49)	<b>32; 113</b>
Fe	14,6 (12,6; 18,6)	17,1 (14,4; 19,0)	16,8 (14,4; 19,0)	<b>11; 24</b>	15,2 (11,3; 19,1)	<b>12; 25</b>
Zn	126 (115; 145)	123 (113; 137)	128 (117; 138)	<b>155; 206</b>	116 (109; 125)	<b>145; 196</b>
Cu	8,1 (6,4; 10,9)	8,7 (7,4; 10,6)	8,6 (7,4; 10,6)	<b>9; 14</b>	7,4 (6,6; 10,2)	<b>9; 12</b>
Mn	1,41 (0,71; 1,64)	1,14 (0,70; 1,64)	0,90 (0,69; 1,62)	<b>0,32 1,13</b>	1,08 (0,83; 1,11)	<b>0,31; 1,29</b>
Cr	0,99 (0,80; 1,31)	2,85 (1,04; 3,32)	1,25 (1,07; 1,54)	<b>0,32; 0,96</b>	1,23 (1,11; 1,49)	<b>0,20; 0,60</b>
Ni	0,44 (0,36; 0,52)	0,52 (0,42; 0,59)	0,45 (0,35; 0,55)	<b>0,14; 0,53</b>	0,40 (0,14; 0,48)	<b>0,14; 0,51</b>
Cd	0,069 (0,064; 0,074)	0,075 (0,063; 0,125)	0,075 (0,035; 0,109)	<b>0,02; 0,12</b>	0,075 (0,067; 0,087)	<b>0,02; 0,13</b>
Pb	2,48 (1,78; 3,01)	2,77 (1,81; 3,16)	3,16 (2,48; 4,00)	<b>0,38; 1,40</b>	3,27 (2,61; 3,58)	<b>0,50; 1,67</b>
Hg	0,142 (0,109; 0,266)	0,198 (0,128; 0,342)	0,204 (0,171; 0,336)	-	0,199 (0,196; 0,211)	-
As	0,023 (0,014; 0,030)	0,023 (0,017; 0,032)	0,030 (0,026; 0,033)	<b>0,00; 0,56</b>	0,047 (0,036; 0,054)	<b>0,00; 0,98</b>

Медианное значение концентрации кальция в волосах мужчин в возрастных группах до 65 лет находится за пределами нижней границы физиологической нормы (494 мкг/г), старше 65 лет – в пределах нормы.

Концентрация магния в волосах жителей города, как мужчин, так и женщин, находится на нижней границе физиологической нормы и с возрастом значимых изменений не наблюдается (N=3,69; p=0,297 – мужчины; N=1,39; p=0,708 – женщины).

Содержание железа в волосах во всех возрастных группах находится в пределах референтных значений. Минимальные значения отмечены у обследованных в возрасте 18-29 и старше 65 лет.

Наблюдается дефицит цинка в волосах обследованных относительно физиологических нормативов, с возрастом медианные значения не претерпевают значимых различий (N=2,53; p=0,470). В женских волосах до 65 лет уровень цинка выше, чем в мужских, но различия статистически незначимые (p=0,185).

Во всех возрастных группах обследованных, за исключением мужчин 30-44 лет, выявлен дефицит меди.

Содержание марганца у женской части населения до 65 лет понижается от 1,41 до 0,90 мкг/г, после 65 лет наблюдается повышение до 1,08 мкг/г. У мужчин максимальные концентрации выявлены в возрасте 45-65 лет (1,40 мкг/г). Необходимо отметить, что медианные концентрации марганца в волосах жителей города довольно высоки, а у женщин возрастных категорий от 18 до 29 лет и у мужчин 45-65 лет выше верхней границы физиологического уровня на 25 %.

В волосах обследованных обнаружено повышенное содержание хрома. У мужчин в возрасте до 30 лет уровень металла в пределах физиологической нормы – 0,74 мкг/г, с возрастом его концентрация увеличивается до 1,97 мкг/г. У женщин наиболее высокое содержание хрома в волосах (2,85 мкг/г) выявлено в возрастной категории 30-44 лет.

Максимальные концентрации никеля обнаружены у обследованных в возрасте 30-44 лет независимо от пола. Во всех возрастных группах и у мужчин, и у женщин содержание никеля находится в пределах верхней границы допустимого уровня элемента.

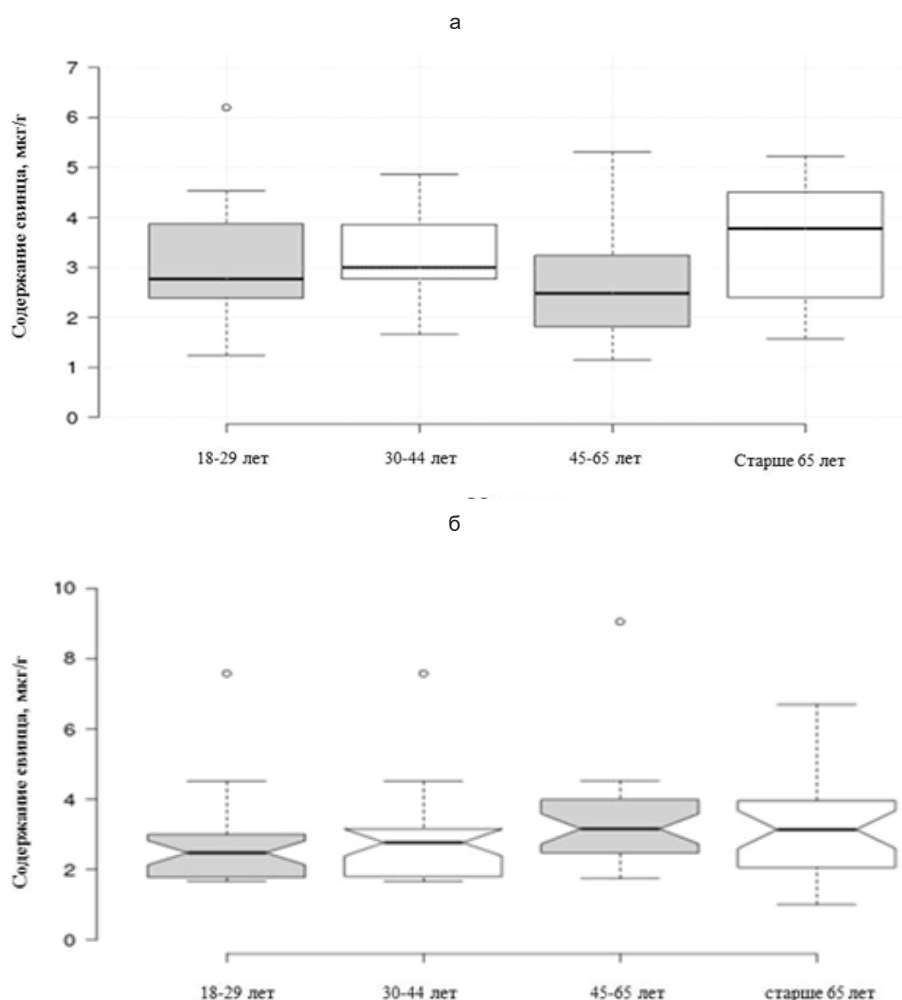
Повышенные концентрации хрома и никеля в волосах, вероятно, обуслов-

лены геоэкологическими особенностями региона и спектром выбросов промышленных предприятий города.

Концентрация кадмия в волосах мужской части населения максимально увеличивается к 45-65 годам, после 65 лет несколько снижается. У женщин с возрастом значимых различий не обнаружено (N=1,65; p=0,648). Для всех респондентов уровень кадмия ниже верхнего физиологически допустимого уровня.

Содержание свинца в волосах населения города превышает допустимые значения, но находится ниже «уровня обеспокоенности», равного 5 мкг/г, который указывает на избыточное поступление элемента в организм [13]. Высокая концентрация свинца в организме человека может быть связана с промышленным загрязнением и выбросами автотранспорта [17]. Среди жителей Уфы максимальное накопление свинца выявлено в волосах мужчин и женщин старше 65 лет. В волосах некоторых мужчин возрастной группы 18-29 лет также были зафиксированы концентрации больше 6 мкг/г (рис. 1, а).

Исследованиями выявлено повышение содержания свинца в волосах



Содержание свинца в волосах у жителей г. Уфы в зависимости от возраста: а – у мужчин, б – у женщин

женщин с увеличением возраста (рис. 1, б). Максимальные показатели (9,05 мкг/г) определены в возрастной группе 45-65 лет.

По литературным данным, фоновый уровень ртути в волосах варьирует от 0,5 до 1 мкг/г [14]. В волосах жителей Уфы концентрация ртути находится в диапазоне 0,1 - 0,33 мкг/г. Максимальное содержание ртути в волосах мужчин определено в возрасте 18-29 лет, у женщин она накапливается к 45-65 годам.

Содержание мышьяка в волосах жителей города находится в пределах физиологической нормы, с возрастом увеличивается и у мужчин, и у женщин от 0,023 до 0,077 мкг/г ( $N=12,25$ ;  $p=0,007$ ) и от 0,023 до 0,047 мкг/г ( $N=8,79$ ;  $p=0,032$ ) соответственно. Мышьяк – канцероген первого класса опасности, в связи этим повышение его концентрации в старших возрастных группах может привести к повышенной онкологической заболеваемости [6].

Исследования по изучению со-

держания химических элементов в волосах разных возрастных групп населения г. Уфы показали пониженный уровень цинка и меди во всех возрастных группах. На фоне дефицита меди обнаружены повышенные уровни марганца – микроэлемент, который является её антагонистом. Вероятно, установленные низкие концентрации цинка и меди в волосах уфимцев сформировались из-за недостаточного поступления этих элементов с пищевыми продуктами, однако могут быть и следствием накопления в организме свинца, кадмия, ртути, марганца и железа.

Железа и никеля статистически значимо больше ( $p=0,001$  и  $p=0,011$  соответственно) в волосах у мужчин по сравнению с волосами женщин за весь возрастной период. В женских волосах больше кальция, причем среднее содержание элемента с возрастом уменьшается, что согласуется с литературными данными [9]. Содержание магния находится в пределах

референтных значений. Относительно токсичных элементов, максимальные концентрации свинца и мышьяка выявлены у респондентов старше 65 лет. Отмечается тенденция к более высокому накоплению кадмия, свинца и мышьяка в волосах у мужской части населения. Содержание ртути выше в волосах женщин, за исключением возраста 18-29 лет.

**Заключение.** Таким образом, установлены статистически значимые различия в содержании микро- и макроэлементов в волосах жителей крупного промышленного г. Уфы в зависимости от пола и возраста. Результаты исследования достаточно информативны и могут быть использованы как дополнительный метод для определения особенностей и времени появления различных заболеваний, а также для медицинской коррекции дисэлементозов, обогащения рационов необходимыми микронутриентами.

## Литература

1. Абсальмова А.А. Влияние автотранспорта на состояние окружающей среды города Уфа // Экология и природопользование: прикладные аспекты. XI Международная науч.-практич. конф. 2021. С. 7-10.
2. Absalyamova A.A. The influence of motor transport on the state of the environment of the city of Ufa // In the collection: Ecology and environmental management: applied aspects. XI International Scientific and Practical Conference. 2021. P. 7-10.
3. Бахолдина О.С. Роль кальция в организме человека // Наука в современном мире: результаты исследований и открытий. Сборник научных трудов по материалам I Международной научно-практической конференции. Анапа, 2022. С. 4-9.
4. Bakholdina O.S. The role of calcium in the human body // In the collection: Science in the modern world: results of research and discoveries. Collection of scientific papers based on the materials of the I International Scientific and Practical Conference. Anapa. 2022. P. 4-9.
5. Гатауллин Р.Ф., Аслаева С.Ш., Гайсина А.Ш. Размещение промышленного производства в Республике Башкортостан // Экономика и бизнес: теория и практика. 2023. №3-1 (97). С. 44-47. DOI: 10.24412/2411-0450-2023-3-1-44-47
6. Gataullin R.F., Aslaeva S.Sh., Gaisina A.Sh. Location of industrial production in the Republic of Bashkortostan // Economics and business: theory and practice. 2023. No.3-1 (97). P. 44-77. DOI: 10.24412/2411-0450-2023-3-1-44-47
7. Гарифуллина Г.Ф. Особенности формирования элементного гомеостаза у жителей крупного промышленного города (на примере г. Уфы республики Башкортостан): автореф. дис. ... к.б.н. / Науч.-иссл. ин-т экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина ПАНМ. М., 2010. 22 с.
8. Garifullina G.F. Features of the formation of elemental homeostasis in residents of a large industrial city (using the example of Ufa, the Republic of Bashkortostan) // abstract of the dissertation for the degree of candidate of biological sci-



ences / Scientific research. A.N. Sysina Institute of Human Ecology and Environmental Hygiene RAMS. Moscow. 2010. 22 p.

5. Головина А.С., Исхаков Ф.Ф. Обзор физико-географической характеристики промышленных предприятий города Уфа: возможный вред населению и его последствия // Вестник Башкирского государственного педагогического университета им. М. Акмуллы. 2023. № S1 (66). С. 29-33.

Golovina A.S., Iskhakov F.F. Review of the physical and geographical characteristics of industrial enterprises in the city of Ufa: possible harm to the population and its consequences // Bulletin of the Bashkir State Pedagogical University named after. M. Akmulla. 2023. No. S1 (66). P. 29-33.

6. Горбачев А.Л., Луговая Е.А., Степанова Е.М. Микроэлементный профиль людей старческого возраста Европейского и Азиатского севера России // Гигиена и санитария. 2016. 95(5). С. 432-439. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-5-432-439

Gorbachev A.L., Lugovaya E.A., Stepanova E.M. Microelement profile of elderly people in the European and Asian north of Russia // Hygiene and Sanitation. 2016. 95(5). P. 432-439. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-5-432-439

7. Егорова Н.А., Канатникова Н.В. Железо, его метаболизм в организме человека и гигиеническое нормирование в питьевой воде. Обзор. Часть 2 // Гигиена и санитария. 2020. №5. С. 504-508. DOI: <https://dx.doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-5-504-508>

Egorova N.A., Kanatnikova N.V. Iron, its metabolism in the human body and hygienic regulation in drinking water. Review. Part 2 // Hygiene and sanitation. 2020. No. 5. P. 504-508. DOI: <https://dx.doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-5-504-508>

8. Нотова С.В., Казакова Т.В., Маршинская О.В. Изучение химических форм меди и марганца в живом организме (обзор) // Животноводство и кормопроизводство. 2020. Т. 103, № 1. С. 47-64. DOI: 10.33284/2658-3135-103-1-47

Notova S.V., Kazakova T.V., Marshinskaya O.V. Study of the chemical forms of copper and manganese in a living organism (review) // Animal husbandry and fodder production. 2020. T. 103. No. 1. P. 47-64. DOI: 10.33284/2658-3135-103-1-47

9. Поворинская О.А., Карпенко О.М. Макро- и микроэлементный статус пациентов старших возрастных групп // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2009. Т.147, № 4. С. 456-458.

Povorinskaya O.A., Karpenko O.M. Macro- and microelement status of patients in older age groups // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2009. T.147. No. 4. P. 456-458.

10. Салигаскаров И.И., Бакиров А.Б., Степанов Е.Г. Гигиеническая оценка канцерогенных рисков и анализ влияния факторов среды обитания на онкологическую заболеваемость населения крупного промышленного города (обзор литературы) // Медицина труда и экология человека. 2023. № 4. С. 95-107

Saligaskarov I.I., Bakirov A.B., Stepanov E.G. Hygienic assessment of carcinogenic risks and analysis of the environment for cancer incidence in the population of a large industrial city (literature review) // Occupational Medicine and Human Ecology. 2023. No 4. P. 95-107

11. Сафарян А.С., Саргсян В.Д., Небиеридзе Д.В. Роль магния в развитии сердечно-сосудистой патологии и возможности ее предотвращения и коррекции препаратами магния (Часть 2) // РФК. 2020. №3. С. 457-464.

Safaryan A.S., Sargsyan V.D., Nebieridze D.V. The role of magnesium in the development of cardiovascular pathology and the possibility of its prevention and correction with magnesium preparations (Part 2) // RFK. 2020. No. 3. P. 457-464.

12. Скальный А.В. Референтные значения концентрации химических элементов в волосах, полученные методом ИСП-АЭС // Микроэлементы в медицине. 2003. Т. 4, № 1. С. 55-56.

Skalny A.V. Reference values for the concentration of chemical elements in hair obtained by ICP-AES // Trace elements in medicine. 2003. T. 4. No. 1. P. 55-56.

13. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. М: Издательский дом «ОНИКС 21 век»: Мир, 2004. 272 с.

Skalny A.V., Rudakov I.A. Bioelements in medicine. M: Publishing house "ONICS 21st century": World. 2004. 272 p.

14. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. М.: ОНИКС 21 век, 2004. 216 с.

Skalny A.V. Chemical elements in human physiology and ecology. M.: ONYX 21st century. 2004. 216 p.

15. Содержание макроэлементов в волосах жителей Западного Казахстана / Г.А. Батырова [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021. Т. 24, №11. С. 34-41. DOI: 10.29296/25877313-2021-11-06

Content of macroelements in the hair of residents of Western Kazakhstan / Batyrova G.A. [et al.] // Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2021. No. 11. T.24. P. 34-41. DOI: 10.29296/25877313-2021-11-06

16. Трисветова Е.Л. Роль цинка в жизнедеятельности человека // Медицинские новости. 2021. №9. С. 37-42.

Trisvetova E.L. The role of zinc in human life // Medical news. 2021. No. 9. P. 37-42.

17. Уровни содержания кадмия и свинца в волосах населения Зауральской зоны Республики Башкортостан / Ю.С. Рафикова [и др.] // Экология человека. 2020. №1. С. 17-24. DOI: 10.33396/1728-0869-2020-1-17-24

Levels of cadmium and lead content in the hair of the population of the Trans-Ural zone of the Republic of Bashkortostan / Rafikova Yu. S. [et al.] // Human Ecology. 2020. No. 1. P. 17-24. DOI: 10.33396/1728-0869-2020-1-17-24

18. Чанчаева Е.А., Гржибовский А.М., Сухова М.Г. Количественное содержание свинца в волосах населения России: систематический обзор // Экология человека. 2022. Т. 29, №6. С. 371-384. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco105480>

Chanchaeva E.A., Grzhibovskiy A.M., Sukhova M.G. Quantitative content of lead in the hair of the Russian population: a systematic review // Human Ecology. 2022. T. 29, No. 6. P. 371-384. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco105480>

19. Age- and sexdependence of five major elements in the development of human scalp hair. Biomater Res / Ha B.J. et al. 2019. 23: 29. DOI:10.1186/s40824-019-0179-5

20. Assessment of hair metal levels in aluminium plant workers using scalp hair ICP-DRC-MS analysis / Skalny A.V., Kaminskaya G.A., Krekeshcheva T.I., et al. // J Trace Elem Med Biol. 2018. Vol. 50. P. 658-663. DOI: 10.1016/j.jtemb.2018.06.014.

DOI 10.25789/YMJ.2024.86.06

УДК 616.36-053.6.

С.Г. Боескорова, М.В. Афонская, В.М. Аргунова,  
Т.Е. Бурцева, Р.К. Раупов, Э.М. Калашникова, В.Г. Часнык,  
М.М. Костик

## КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

В статье представлено ретроспективное эпидемиологическое исследование по данным Республиканского регистра системной красной волчанки (СКВ) кардиоревматологического отделения Педиатрического центра РБ№1-НЦМ им. М.Е. Николаева. Проведен анализ особенностей клинического течения, терапии заболевания с учетом этнической принадлежности пациентов. Установлена более высокая заболеваемость СКВ среди жителей Республики Саха (Якутия) по сравнению с соседними регионами Российской Федерации.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, дети, саха, русские, Якутия.

The article presents a retrospective epidemiological study according to the data of the republican register of systemic lupus erythematosus of the Cardiorheumatology Department of the Pediatric Center of the Republican Hospital No. 1 - M.E. Nikolaev National Medical Center. The analysis of the features of the clinical course and therapy of the disease, taking into account the ethnicity of the patients, was carried out. A higher incidence of SLE has been established among residents of the Republic Sakha (Yakutia) compared with neighboring regions of the Russian Federation.

**Keywords:** systemic lupus erythematosus, children, Sakha, Russians, Yakutia.

**Введение.** Ювенильная системная красная волчанка (юСКВ) - одно из часто встречаемых системных заболеваний соединительной ткани у детей с мультисистемным поражением, серьезным прогнозом, непредсказуемым течением [3, 8, 26]. Тяжесть течения СКВ у детей и подростков обусловлена более высокой частотой поражения почек, центральной нервной системы (ЦНС), системы крови, а также более тяжелым повреждением данных органов и систем [22].

Распространенность СКВ у детей и подростков, по данным литерату-

ры, весьма вариабельна. Считается, что она варьирует в зависимости от этнической принадлежности и возраста [18]. Об истинной распространенности данного заболевания можно судить только по результатам эпидемиологических исследований [1, 2, 7]. По данным зарубежных современных источников, заболеваемость юСКВ составляет 0,3-0,9/100 000 детей за год [18, 28]. Распространенность СКВ у детей от 1 года до 9 лет колеблется в пределах 1,0–6,2, а в 10–19 лет – от 4,4 до 31,1 случая на 100 тыс. детского населения [15, 16]. Пик заболевания приходится на возраст 10-13 лет [6, 18]. При этом пациенты с очень ранним дебютом заболевания (до 5 лет), как правило, имеют атипичную картину заболевания (например, отсутствие аутоантител), более тяжелое течение и плохой прогноз [16].

Диагноз системная красная волчанка устанавливается на основании клинических и лабораторных данных. Существует несколько классификационных критериев: ACR 1977, SLICC 2012, EULAR 2019. Согласно Российским клиническим рекомендациям по ведению больных с СКВ, диагноз может быть установлен с использованием критериев ACR 1977, SLICC 2012.

Критерии Европейского альянса ревматологических ассоциаций 2019 г. являются наиболее актуальными в мировой литературе, однако в настоящий момент они не включены в Российские

клинические рекомендации по ведению больных с СКВ. В связи с этим их можно использовать как подтверждающие критерии, но они не могут быть использованы в качестве единственных для постановки диагноза. Данные критерии включают в себя входной критерий - наличие положительного титра антинуклеарного фактора (АНФ) на Her-2 клетках более 1:80 [8]. Установление диагноза СКВ требует наличия хотя бы одного клинического критерия и  $\geq 10$  баллов (если соблюден критерий включения) (табл. 1).

Основными целями терапии СКВ являются минимизация повреждения вовлеченных органов и систем, предотвращение обострений во время ремиссии и улучшение качества жизни пациентов, связанного с состоянием здоровья [13, 26].

Современные стандарты по ведению СКВ включают в себя комбинации глюкокортикостероидов (ГКС), болезнь-модифицирующих противоревматических цитостатических (БМПП) и антималярийных препаратов; при этом место генно-инженерной биологической терапии (ГИБП) до сих пор не определено. Согласно современным рекомендациям, стартовая терапия СКВ включает в себя использование антималярийных препаратов при любой активности заболевания [6, 8]. Использование системных ГКС может облегчить течение заболевания; рекомендовано в качестве пульс-терапии

РБ№1-Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева, Якутск: **БОЕСКОРОВА Саргылана Гаврильевна** – врач-ревматолог, lanaboeskoroova@gmail.com, **АФОНСКАЯ Марина Викторовна** – врач-ревматолог, гл. внештат. ревматолог РС (Я), **АРГУНОВА Вера Маична** – врач-ревматолог, гл. внештат. ревматолог ДВФО, **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., доцент, проф. Медицин. ин-та Северо-Восточного федеральн. ун-та им. М.К. Аммосова, в.н.с.-руковод. лаб. ЯНЦ КМП, bourtsevat@yandex.ru.

**РАУПОВ Ринат Каусарович** – к.м.н., врач-ревматолог НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера, СПб.

СПб гос. педиатрич. мед. ун-т: **КАЛАШНИКОВА Эльвира Маратовна** – врач ревматолог Клиники СПбГПМУ, **ЧАСНЫК Вячеслав Григорьевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, **КОСТИК Михаил Михайлович** – д.м.н., проф.

Таблица 1

## Классификационные критерии СКВ EULAR 2019 г. [8]

<b>Клинический критерий</b>	Балл
<i>Конституциональный критерий:</i>	
- лихорадка (> 38,3° C)	2
<i>Гематологический критерий:</i>	
- лейкопения (< 4000/мкл)	3
- тромбоцитопения (< 100 000/мкл)	4
- аутоиммунный гемолиз Должны присутствовать подтверждения аутоиммунного гемолиза (наличие ретикулоцитоза, низкий гаптоглобин, повышенный непрямо́й билирубин, повышенная ЛДГ) и положительная прямая проба Кумбса	4
<i>Психоневрологический критерий:</i>	
- делирий Характерные признаки: 1) изменение сознания или уровня возбудимости со снижением способности фокусироваться, 2) развитие симптомов от нескольких часов до 2 дней, 3) изменение выраженности симптомов в течение дня, 4а) острое/подострое изменение когнитивных функций (например, потеря памяти или дезориентация) или 4б) изменение поведения, настроения или аффект (например, беспокойство, реверсия цикла сна/бодрствования)	2
- психоз Характерные признаки: 1) иллюзии и/или галлюцинации 2) отсутствие бреда	3
- судороги (генерализованные или парциальные)	5
<i>Поражение кожи и слизистых:</i>	
- безрубцовая алопеция	2
- язвы полости рта	2
- подострая кожная красная волчанка (ПККВ) или дискоидная красная волчанка (ДКВ)	4
- острая кожная форма СКВ	6
<i>Поражение серозных оболочек:</i>	
- плевральный выпот или перикардальный выпот (по данным рентгенографии, КТ или МРТ)	5
- острый перикардит Необходимо наличие двух или более признаков: 1) перикардальная боль в грудной клетке (обычно острая, усиливающаяся при вдохе, уменьшающаяся при наклоне вперед), 2) шум трения перикарда, 3) ЭКГ с новой распространенной элевацией ST или депрессией PR, 4) новый или усугубившийся перикардальный выпот по данным УЗИ, рентгена, КТ, МРТ	6
<i>Мышечно-скелетные проявления:</i>	
- поражение суставов: 1. Синозит, затрагивающий ≥ 2 суставов, характеризующийся отеком или выпотом или 2. Болезненность двух или более суставов и по крайней мере 30 мин утренней скованности	6
<i>Почечные нарушения</i>	
- протеинурия (> 0,5 г/24 ч)	4
- люпус-нефрит, по данным биопсии почки (класс II или V по ISN/RPS 2003)	8
- люпус-нефрит, по данным биопсии почки (класс III или IV по ISN/RPS 2003)	10
<b>Иммунологический критерий</b>	Балл
<i>Антифосфолипидные антитела:</i>	
- антитела к кардиолипину (IgA, IgG или IgM) в среднем или высоком титре - или антитела к β2-гликопротеину I (IgA, IgG или IgM) - или волчаночный антикоагулянт	2
<i>Белки системы комплемента:</i>	
- низкий уровень C3 или низкий уровень C4	3
- низкий уровень C3 и низкий уровень C4	4
<i>СКВ-специфичные антитела:</i>	
- АТ к Sm антигену - АТ к дсДНК	6

с последующим переходом на пероральный прием при высокоактивном течении заболевания [8]. Длительное применение ГКС имеет серьезные последствия, в связи с чем требуется минимизировать их применение. Однако до сих пор не разработано единых схем и темпов снижения вплоть до их отмены, за исключением использования при волчаночном нефрите [20, 24, 26].

Среди цитостатических препаратов, используемых в терапии СКВ, рассматриваются следующие: микофенолата мофетил/микофеноловая кислота, азатиоприн, метотрексат, циклоспорин и циклофосфамид. Старт терапии болезнь-модифицирующими противоревматическими препаратами (БМП) рекомендован для инициации ремиссии заболевания и, таким образом, сокращения времени приема ГКС. Данные препараты рассматриваются в качестве первой линии терапии для лечения СКВ со средним и активным течением заболевания [6, 8]. В свою очередь, лечение цитостатическими препаратами может сопровождаться такими нежелательными явлениями, как поражение системы крови, печени и почек, а также повышение риска бесплодия и развития онкологических заболеваний [8, 22]. В связи с вышеперечисленным необходимо изменение схемы терапии. Использование ГИБП позволяет быстрее достигать ремиссии и минимизировать побочные явления от цитостатической терапии [12]. Для лечения СКВ одобрено несколько ГИБП: белимумаб (разрешен для применения у взрослых и детей), анифролумаб (разрешен во взрослой практике) и ритуксимаб (до сих пор не получил официального одобрения, несмотря на известную клиническую эффективность) [10, 17]. Ритуксимаб - химерное антитело против CD20, в настоящее время есть противоречивые отзывы о его эффективности. С одной стороны, в крупнейших рандомизированных клинических исследо-

ваниях эффективность применения ритуксимаба не отличалась от таковой при использовании стандартной терапии [14]. С другой стороны, во многих нерандомизированных, в том числе отечественных, исследованиях была показана его эффективность [4, 5, 9, 21, 26].

В последние годы бурное развитие ревматологии позволило достичь стойкой ремиссии у детей с системной красной волчанкой на фоне использования ГИБП [11].

Республика Саха (Якутия), имея централизованную систему ревматологической помощи детям, может быть регионом для проведения глубоких эпидемиологических исследований на основе регистров, мониторинга ревматических заболеваний. В статье представлены данные Регионального регистра системной красной волчанки у детей Республики Саха (Якутия) по данным кардиоревматологического отделения Педиатрического центра ГБУ РС (Я) «РБ№1-НЦМ им. М.Е. Николаева». Описание клинико-эпидемиологических характеристик данного заболевания позволит совершенствовать маршрутизацию этих пациентов и подобрать наиболее эффективное лечение.

**Материалы и методы исследования.** С целью описания клинико-эпидемиологических характеристик системной красной волчанки в Республике Саха (Якутия) проведен анализ данных Регионального регистра по данным кардиоревматологического отделения Педиатрического центра РБ№1-НЦМ как головного учреждения по диагностике этого заболевания. Всего на учете состоит 21 ребенок с диагнозом системная красная волчанка.

Клинико-эпидемиологическая характеристика описана в целом у детей республики (общая группа) и с учетом этнической принадлежности ребенка (2 группы – дети саха и дети русские).

**Результаты и обсуждение.** По состоянию на конец 2023 г., по данным

главного внештатного ревматолога ДВФО В.М. Аргуновой, в регионах ДВФО наиболее высокая распространенность СКВ зарегистрирована в Республике Саха (Якутия) (табл. 2).

Распределение детей с системной красной волчанкой по городам и районам Республики Саха (Якутия):

г. Якутск - 8 детей;

сельская зона: Усть-Алданский - 2, Мегино-Кангаласский - 1, Намский - 1, Сунтарский - 1, Нюрбинский - 1, Верхневилуйский – 1;

промышленная зона: Мирнинский - 2, Алданский - 1, Ленский - 1,

смешанная зона: Хангаласский – 1;

арктическая зона: Анабарский – 1.

Большинство пациентов проживают в центральной части Республики Саха (Якутия), в том числе в г. Якутске 38,0%, в сельской зоне 33,0, промышленной 19,0, смешанной и арктической - по 4,7%.

По данным регистра, 12 (57,1%) детей саха, 9 (42,9%) - русские.

Наиболее часто болеют девочки - из числа больных детей девочек 16 (76,2%), мальчиков 5 (23,8%), что соответствует литературным данным [2, 7]. При этом в группе детей саха количество пациентов мужского пола больше по сравнению с русскими детьми и составляет 1/3 больных.

Наиболее частыми клиническими проявлениями болезни в общей группе были поражение кожи (100%), алопеция (33,3), поражение слизистых (42,8), суставов (76,2), нервной системы (23,8), гематологические и иммунологические нарушения (71,4 и 100% соответственно). Люпус-нефрит выявлялся у 4 (19%) пациентов. Тяжелые серозиты (перикардит, плеврит) встречались редко – 19%.

Лечение детей, больных системной красной волчанкой, проводится строго по клиническим рекомендациям. 90,4% пациентов назначались глюкокортикоиды, у 28,5% в дебюте проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном. Гидрохлорохин получали

Таблица 2

Распространенность системной красной волчанки в регионах ДВФО

Регион	Абс. число	Численность детского населения по данным переписи населения 2020 г.	Распространенность СКВ на 100 000 детского населения
Республика Саха (Якутия)	21	266 293	7,88
Приморский край	4	323 962	1,23
Республика Бурятия	3	260 067	1,15
Амурская область	1	157 007	0,63
Хабаровский край	1	250 201	0,39



95% детей, микофеноловую кислоту 52,3%. ГИБП назначались 11 больным: 9 детей получали ритуксимаб, 2 - белимуаб.

Ритуксимаб назначался в случаях агрессивного и высокоактивного течения СКВ с поражением почек, центральной нервной системы или системы крови при наличии резистентности к стандартной терапии, а также в случаях развития глюкокортикоидной токсичности и невозможности отмены ГКС на фоне стандартной терапии.

Характеристика детей в общей группе и группах русских детей и саха представлена в табл. 3

Системная красная волчанка - одно из наиболее тяжелых заболеваний и непредсказуемых заболеваний соединительной ткани в детском возрасте. Одной из ее главных особенностей является возможность поражения любых органов и систем.

В нашем исследовании у всех детей отмечалось поражение кожи, более чем 3/4 наблюдаемых пациентов имели проявления артрита, что совпадает с данными других исследований [4, 23].

Поражение ЦНС было отмечено в нашем исследовании у 23% пациентов, что совпадает с данными за-

рубежного исследования [23], однако существенно ниже данных российских исследований, где отмечено более чем 50% пациентов [4, 5]. Частота люпус-нефрита при СКВ в нашей группе пациентов составила также 23%, что существенно ниже, чем в других исследованиях [4, 5, 21, 23]. Отдельно хочется отметить, что поражение почек было чаще у детей саха, в то время как частота поражения центральной нервной системы одинаковая в двух группах. Гематологические нарушения несколько чаще отмечались у детей саха.

Лабораторные изменения, а именно иммунологическая активность, были отмечены в 100% случаев. Вышеперечисленные клинические данные отмечены в работах других авторов [11, 23].

Касаемо эпидемиологических данных, в нашей когорте пациентов девочки страдают в 3 раза чаще от заболевания по сравнению с мальчиками, что коррелирует с данными современных исследований [19, 25]. Распространенность СКВ в РС (Я) коррелирует с данными мировых исследований [15, 16].

Терапию системными глюкокортикоидными препаратами получали 90,4% пациентов, что соответствует тактике ведения пациентов по данным современных отечественных и зарубежных клини-

ческих рекомендаций. Пульс-терапию метилпреднизолоном при этом получало 28%, что существенно ниже по сравнению с отечественными исследованиями [4]. Также в качестве базисной терапии практически всем нашим пациентам был назначен гидроксихлорохин; препараты микофеноловой кислоты получали более чем 50%. Генно-инженерную биологическую терапию получали 11 пациентов из 21, из них 9 получали терапию ритуксимабом, применяемым, по современным рекомендациям, только в качестве препарата off-label [27].

При этом в группе саха все дети получали гормональную терапию, в том время как среди русских ее получали только 3/4 пациентов. Также в группе детей саха доля детей, получающих микофеноловую кислоту и ритуксимаб, выше, что позволяет косвенно судить о более тяжелом течении заболевания в данной группе.

**Заключение.** Системная красная волчанка является одним из значимых заболеваний детского возраста. Распространенность данного заболевания в детской популяции Республики Саха выше, чем в соседних регионах, но коррелирует с результатами исследований в азиатских популяциях. По данным Регионального регистра,

Таблица 3

### Клинико-эпидемиологическая характеристика детей с системной красной волчанкой в Республике Саха (Якутия)

	Саха, абс. число (%)	Русские, абс. число (%)	Итого, абс. число (%)
Всего	12	9	21
Мальчики	4 (33)	1 (11)	5 (23)
Девочки	8 (66)	8 (88)	16 (76)
Городские	5 (41)	6 (66)	11 (52)
Сельские	7 (58)	3 (33)	10 (47)
Клиническая характеристика			
Поражение кожи, в том числе алопеция	12 (100)	9 (100)	21 (100)
Поражение слизистых	3 (25)	6 (66)	11 (52)
Поражение суставов	9 (75)	7 (77)	16 (76)
Поражение нервной системы	3 (25)	2 (22)	5 (23)
Гематологические изменения	9 (75)	6 (66)	15 (71)
Иммунологические изменения	12 (100)	9 (100)	21 (100)
Поражение почек	4 (33)	1 (11)	5 (23)
Плеврит	2 (16)	2 (22)	4 (19)
Лечение			
ГКС	12 (100)	7 (77)	19 (90)
Пульс-терапия метилпреднизолоном	3 (25)	3 (33)	6 (28)
Гидроксихлорохин	11 (91)	8 (88)	19 (90)
Микофеноловая кислота	8 (66)	3 (33)	11 (52)
Ритуксимаб	7 (58)	2 (22)	9 (42)
Белимуаб	0 (0)	2 (22)	2 (9)

большая часть пациентов проживает в центральной части республики, в том числе в г. Якутске, наименьшее число больных проживает в Хангаласском (смешанная зона) и Анабарском районах (арктическая зона). Наиболее частыми клиническими проявлениями являются поражение кожи, суставов и слизистых. Поражение жизненно-важных органов - ЦНС, почек - отмечается у 1/4 пациентов. Пациенты Республики Саха (Якутия) чаще получали генно-инженерную биологическую терапию. Необходимы дальнейшие эпидемиологические исследования, сопоставления результатов ювенильной СКВ с эпидемиологическими данными у взрослых пациентов Республики Саха (Якутия) с системной красной волчанкой.

## Литература

1. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России // Альманах клинич. медицины. 2018. Т. 46, № 1. С. 32-39.
2. Galushko E.A., Nasonov E.L. Prevalence of rheumatic diseases in Russia // Almanac of clinical medicine. 2018. V. 46. No. 1. P. 32-39.
3. Ишуова П.К., Майтбасова Р.С., Амангельдиева М.П. Системная красная волчанка у детей // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. 2016. № 5. С. 138-141.
4. Ishuova P.K., Maitbasova R.S. Amangeldieva M.P. Systemic lupus erythematosus in children // Issues of organization and informatization of healthcare. 2016. No. 5. P. 138-141.
5. Кучинская Е.М., Часнык В.Г., Костик М.М. Системная красная волчанка у детей: применение формализованных методов описания течения и исхода заболевания в ретроспективном исследовании // Педиатр. 2017. Т. 8. № 5. С. 35-43. doi: 10.17816/PED8535-43
6. Kuchinskaya E.M., Chasnyk V.G., Kostik M.M. Systemic lupus erythematosus in children: the use of formalized methods for describing the course and outcome of the disease in a retrospective study // Pediatrician. 2017. V. 8. No. 5. P. 35-43. doi: 10.17816/PED8535-43
7. Опыт применения ритуксимаба у детей с системной красной волчанкой: ретроспективное исследование серии случаев / М.М. Костик [и др.] // Вопросы современной педиатрии. 2016. Т. 15. № 3. С. 295-300.
8. The experience of using rituximab in children with systemic lupus erythematosus: a retrospective study of a series of cases / M.M. Kostik [et al.] // Issues of modern pediatrics. 2016. V. 15. No. 3. P. 295-300.
9. Применение биологической терапии у пациентов с системной красной волчанкой / Э.М. Калашникова [и др.] // Лечение и профилактика. 2023. Т. 13. № 2. С. 12-17.
10. The use of biological therapy in patients with systemic lupus erythematosus / E.M. Kalashnikova [et al.] // Treatment and prevention. 2023. V. 13. No. 2. P. 12-17.
11. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Часть 2. Е.И. Алексеева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. 2018.17 (2). С.110–125. doi: 10.15690/vsp.v17i2.1877
12. Systemic lupus erythematosus: clinical recommendations. Part 2. E.I. Alekseeva [et al.] // Issues of modern pediatrics. 2018. 17 (2). P.110–125. doi: 10.15690/vsp.v17i2.1877
13. Современная клинико-эпидемиологическая характеристика системной красной волчанки по данным территориального регистра / Д.В. Шадуро [и др.] // Клинич. медицина. 2017. Т. 95. № 2. С. 140-147.
14. Modern clinical and epidemiological characteristics of systemic lupus erythematosus according to the territorial register / D.V. Shaduro [et al.] // Clinical medicine. 2017. V. 95. No. 2. P. 140-147.
15. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus / A. Fanouriakis [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases 2019; 78 (6): 736-745. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215089.
16. Basu B. Efficacy and safety of rituximab in comparison with common induction therapies in pediatric active lupus nephritis // Pediatric nephrology 2017; 32(6): 1013-1021. DOI: 10.1007/s00467-017-3583-x.
17. BLISS-76 Study Group. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus / R. Furie [et al.] // Arthritis Rheum. 2011 Dec;63(12):3918-30. doi: 10.1002/art.30613. PMID: 22127708; PMCID: PMC5007058.
18. Cardiovascular events in systemic lupus erythematosus. A nation-wide study in Spain from the RELESSER Registry / A Fernández-Nebro [et al.] // Medicine (Baltimore). 2015;94(29):e1183. doi: 10.1097/MD.0000000000001183.
19. Comparative Effectiveness of Rituximab and Common Induction Therapies for Lupus Nephritis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis / L.Kang [et al.] // Frontiers in Immunology 2022; 13: 859380. DOI: 10.3389/fimmu.2022.859380
20. Efficacy and Safety of Biologic Agents for Lupus Nephritis A Systematic Review and Meta-analysis / Chen MS Pang [et al.] // Journal of Clinical Rheumatology. 2023; 29: 95-100. DOI: 10.1097/RHU.0000000000001877
21. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the lupus nephritis assessment with rituximab study / B.H. Rovin [et al.] // Arthritis & Rheumatology 2012; 64:1215–1226. DOI: 10.1002/art.34359.
22. Fortuna G., Brennan M.T. Systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology, manifestations, and management // Dent Clin North Am 2013;57:631–55. doi:10.1016/j.cden.2013.06.003
23. Kamphuis S., Silverman E.D. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus // Nat Rev Rheumatol 2010;6:538–46. doi:10.1038/nrrheum.2010.121.
24. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Safety and efficacy of intravenous belimumab in children with systemic lupus erythematosus: results from a randomised, placebo-controlled trial / H.I. Brunner [et al.] // Ann Rheum Dis. 2020 Oct;79(10):1340-1348. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217101. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32699034; PMCID: PMC7509523.
25. Pediatric lupus nephritis/SVB Pinheiro [et al.] // J Bras Nefrol. 2019 Apr-Jun;41(2):252-265. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0097. Epub 2018 Nov 14. PMID: 30465590; PMCID: PMC6699445.
26. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in France: a 2010 nation-wide population-based study / L. Arnaud [et al.] // Autoimmun Rev 2014;13(11):1082-9.
27. Ruiz-Iratorza G., Bertsias G. Treating systemic lupus erythematosus in the 21st century: new drugs and new perspectives on old drugs // Rheumatology. 2020; 59 (5): 69-81. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa403.
28. Sawhney S., Agarwal M. Rituximab use in pediatric systemic lupus erythematosus: Indications, efficacy and safety in an Indian cohort // Lupus 2021; 30(11): 1829-1836. DOI: 10.1177/09612033211034567.
29. Smith EMD., Lythgoe H., Hedrich C.M. Current views on lupus in children // Curr Opin Rheumatol. 2023 Mar 1;35(2):68-81. doi: 10.1097/BOR.0000000000000913. Epub 2022 Oct 25. PMID: 36286724.
30. Systemic lupus erythematosus in Iran: A study of 2280 patients over 33 years / M. Akbarian [et al.] // Int J Rheum Dis . 2010. V.13(4). P.374–379
31. Thakral A., Klein-Gitelman M.S. An update on treatment and management of pediatric systemic lupus erythematosus // Rheumatology and Therapy. 2016; 3 (2): 209-219. DOI: 10.1007/s40744-016-0044-0.
32. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999-2012 / F. Rees [et al.] // Ann Rheum Dis 2016. V.75(1).P.136-41.
33. The indications, efficacy and adverse events of rituximab in a large cohort of patients with juvenile-onset SLE / L. Watson [et al.] // Lupus. 2015 Jan;24(1):10-7. doi: 10.1177/0961203314547793. Epub 2014 Aug 12. PMID: 25117653.
34. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus / A. Fanouriakis [et al.] // Ann Rheum Dis. 2021 Jan;80(1):14-25. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218272. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33051219.
35. Yu H., Nagafuchi Y., Fujio K. Clinical and Immunological Biomarkers for Systemic Lupus Erythematosus // Biomolecules. 2021 Jun 22;11(7):928. doi: 10.3390/biom11070928. PMID: 34206696; PMCID: PMC8301935.

DOI 10.25789/YMJ.2024.86.07

УДК 577.1

Е.К. Румянцев, Е.В. Томтосова, В.М. Николаев

## УРОВЕНЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА И ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

Проведена оценка состояния перекисного окисления липидов и системы глутатиона у больных раком легкого в зависимости от гистологической формы и стадии заболевания. Интенсивность свободнорадикального окисления липидов оценивали по накоплению малонового диальдегида. Показатели системы глутатиона оценивали по концентрации восстановленной формы глутатиона и активности ферментов: глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, глутатионтрансферазы.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что по мере развития клинической стадии рака легких уровень перекисного окисления липидов увеличивается на фоне угнетения активности фермента глутатионредуктазы. Более высокий уровень малонового диальдегида у пациентов с аденокарциномой позволяет предположить, что окислительный стресс играет достаточно важную роль в развитии данной опухоли.

**Ключевые слова:** перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, рак лёгкого, аденокарцинома, плоскоклеточная карцинома, мелкоклеточный рак легкого.

The evaluation of the status of lipid peroxidation and the glutathione system in patients with lung cancer depending on the histological form and stage of the disease has been carried out. The intensity of free radical oxidation of lipids was assessed by the accumulation of malondialdehyde. The indicators of the glutathione system were assessed by the concentration of the reduced form of glutathione and the activity of enzymes: glutathione peroxidase, glutathione reductase, glutathione transferase.

Our data indicate that as the clinical stage of lung cancer develops, the level of lipid peroxidation increases, against the background of inhibition of the glutathione reductase activity). Higher levels of malondialdehyde in patients with adenocarcinoma suggest that tumor development may be more closely related to oxidative stress.

**Keywords:** lipid peroxidation, antioxidant protection, lung cancer, adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, large cell carcinoma, small cell lung cancer.

**Введение.** В структуре онкологической заболеваемости во всем мире рак легкого занимает первое место [27]. Данное заболевание имеет один из самых низких показателей 5-летней выживаемости среди онкопатологий [27]. Рак легкого является многофакторным заболеванием, в развитии которого важную роль играют как экзогенные (курение, асбест, радон, мышьяк, никель, кадмий, хром, полициклические ароматические углеводороды, хлорметилловый эфир, дым от древесного топлива, климатические факторы и др.), так и эндогенные (хронические заболевания, наследственная предрасположенность, возраст гормональные сдвиги) факторы [21,26]. Курение является одним из самых главных

факторов риска развития заболевания рака легких [5]. По мнению Bade BC, Dela Cruz CS, 2020, если рассматривать рак легких у никогда не куривших людей, то данное заболевание заняло бы седьмое место в мире среди онкопатологий [6].

По мнению многих как отечественных, так и зарубежных авторов, важную роль в развитии рака легкого играет инициация свободнорадикальных процессов [2-4]. Многие из вышеперечисленных экзо- и эндогенных факторов стимулируют развитие окислительного стресса в ткани легких. Следует отметить, что в отличие от других органов, в силу анатомо-физиологических особенностей легкое подвержено непосредственному воздействию мощного окислителя – кислорода.

Ткани легких имеют достаточно мощную защитную систему (антиоксидантная система), подавляющую развитие окислительного стресса, основным звеном которой является система глутатиона. Глутатион – внутриклеточный трипептид, который, кроме антиоксидантной защиты, выполняет большое количество важных функций: принимает участие в детоксикации ксенобиотиков [1], способствует репарации

поврежденной ДНК [7], обеспечивает активный транспорт аминокислот [23], участвует в модуляции иммунного ответа [20], регулирует редокс-статус клетки [19] и т.д. Глутатион является ключевым коферментом ферментов (глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, глутатионтрансфераза), входящих с систему глутатиона. Функционирование ферментов: глутатионпероксидазы (фермент, участвующий в утилизации липоперекисей и перекиси водорода) и глутатионтрансферазы (фермент, участвующий в детоксикации электрофильных ксенобиотиков), зависит от непосредственной концентрации восстановленной формы глутатиона. Основной пул восстановленной формы глутатиона поддерживается глутатионредуктазой. Сведения о роли системы глутатиона и перекисного окисления липидов в зависимости от стадии заболевания и развития разных гистологических форм рака легких скудны.

В связи с этим **целью** данного исследования была оценка состояния системы глутатиона и перекисного окисления липидов в крови больных раком легкого в зависимости от гистологического типа опухоли.

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: **РУМЯНЦЕВ Егор Константинович** – м.н.с. Арктического медицинского центра, tzeentch1993@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9843-3098>, **ТОМТОСОВА Евгения Викторовна** – м.н.с., ytomtosova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9037-9266>, **НИКОЛАЕВ Вячеслав Михайлович** – к.б.н., с.н.с., NikolaeV1126@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4490-8910>

Таблица 1

Краткая характеристика обследованных пациентов

Гистологические формы рака легкого		Мелкоклеточный рак легкого, n	Аденокарцинома, n	Плоскоклеточный рак легкого, n
Все (n)		18	26	50
Пол	м	10	22	42
	ж	8	4	8
Возраст		67,000±1,527	64,600±1,080	66,666±2,677
Стадия	Первая	0	2	2
	Вторая	0	4	6
	Третья	4	10	24
	Четвёртая	14	10	18

**Материал и методы.** Данная работа была проведена в 2024 г. на базе отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» совместно с ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер». В данной работе было обследовано 100 чел., больных раком легкого. Общая характеристика пациентов приведена в табл. 1.

Протокол исследования утвержден локальным комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» №52 от 24.03.2021, решение 1.

Контрольная группа подобрана с учетом возраста, пола и этнической принадлежности. Она включала 60 добровольцев, подобранных с учетом возраста. Основным критерием отбора в контрольную группу было отсутствие каких бы то ни было онкологических заболеваний.

Материалом исследования служила венозная кровь, которую брали натощак из локтевой вены. Интенсивность свободнорадикального окисления липидов определяли спектрофотометрическими методами по накоплению ТБК - активных продуктов в сыворотке крови (ТБК-АП) [11]. В гемолизате эритроцитов крови были определены следующие показатели системы глутатиона: активность глутатионпероксидазы [17], активность глутатионредуктазы [10], активность глутатионтрансферазы [14], уровень восстановленного глутатиона [29]. Гемолизат эритроцитов крови был приготовлен путем разбавления очищенной эритроцитарной массы, дистиллированной водой в соотношении 1:20.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью па-

кета прикладных статистических программ SPSS 23 для Windows. Применяли стандартные методы вариационной статистики: вычисление средних величин, стандартных ошибок, 95% доверительного интервала. Распределение выборки на «нормальность» оценивали с помощью одновыборочного критерия Колмогорова-Смирнова. Статистическая значимость различий между средними оценивали при нормальном распределении с помощью критерия t Стьюдента для независимых выборок, а при отличном от нормального распределения с помощью критерия Манна-Уитни. Данные в таблицах представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – средняя,  $m$  – ошибка средней. Вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Согласно полученным данным в крови больных раком легкого концентрации малонового диальдегида и восстановленного глутатиона были выше в 1,9 раза,  $p = 0,010$  ( $2,187 \pm 0,091$  мкмоль/л), и в 1,2 раза ( $2,122 \pm 1,332$  мкмоль/л), по сравнению с лицами, не имеющими онкологических заболеваний.

Активность глутатионпероксидазы в крови больных была выше в 1,1 раза ( $11,290 \pm 0,647$  U/ml), а активности глутатионредуктазы и глутатионтрансферазы были значительно ниже в 2,8 раза,  $p = 0,000$  ( $4,131 \pm 0,354$  U/ml), и 2,1 раза,  $p = 0,001$  ( $1,937 \pm 0,131$  U/ml), соответственно.

Полученные нами данные свидетельствуют об интенсификации свободнорадикальных процессов в организме больных раком легкого, на что указывают повышение уровня конечного продукта перекисного окисления липидов – малонового диальдегида, на фоне угнетения системы глутатиона, снижение активности глутатионредуктазы, что согласуется с литературными данными [18].

Значения учитываемых нами биохимических показателей у больных раком легкого в зависимости от степени тяжести и относительно здоровых лиц, не имеющих онкологических заболеваний, представлены в табл. 2.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в крови больных с онкопатологией легких, даже у пациентов с начальной стадией, показатели актив-

Таблица 2

Уровень показателей системы глутатиона и малонового диальдегида у больных раком легких (РЛ) и лиц, не имеющих онкопатологии

Группы	Контрольная группа (n=60)	Больные с онкопатологией легких			
		1 стадия (n=4)	2 стадия (n=12)	3 стадия (n=40)	4 стадия (n=44)
GPx U/ml	10,169±0,496	12,065±1,735	9,628±0,1529	11,605±1,103	11,385±1,001
GR U/ml	11,821±0,883	4,548±0,576	<b>2,935±0,744*</b>	<b>3,024±0,342***</b>	<b>4,179±0,570*.*.*.*.*.*</b>
GST U/ml	4,050±0,066	1,488±0,504	<b>1,705±0,265*</b>	<b>2,058±0,197*</b>	<b>1,931±0,225*</b>
GSH мкмоль/л	2,285±0,072	2,965±0,206	2,704±0,199	2,205±0,365	2,148±0,404
MDA мкмоль/л	1,109±0,067	1,999±0,123	<b>2,127±0,136*</b>	<b>2,748±0,249***</b>	<b>2,846±0,239***</b>

Примечание. \*  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой; \*\*  $p < 0,05$  по сравнению с больными РЛ 2 и 3 стадий; \*\*\*  $p < 0,05$  по сравнению с больными РЛ 2 и 4 стадий; \*\*\*\*  $p < 0,05$  по сравнению с больными РЛ 3 и 4 стадий.



ности глутатионтрансферазы и глутатионредуктазы, а также концентрация малонового диальдегида статистически значимо изменялись по сравнению с лицами, не имеющими онкологических заболеваний. Хотя учитываемые нами показатели не являются специфическими для данной патологии, но, вероятно, могут быть использованы как дополнительные показатели прогностического значения для ранней диагностики рака легких. Однако для подтверждения этих результатов необходимо провести дополнительные исследования.

Гистологически рак легкого подразделяется на две группы: мелкоклеточный и немелкоклеточный. Немелкоклеточный рак легкого можно разделить на три гистологические формы: аденокарцинома, плоскоклеточная карцинома и крупноклеточная карцинома [30]. Уровень учитываемых нами биохимических показателей с учетом гистологической формы и степени тяжести заболевания представлен в табл. 3 и 4.

В связи с тем, что онкопатология легких очень трудно выявляется на ранних стадиях, пациентов с 1-2 стадиями заболевания недостаточно, чтобы

судить о статистически значимых отличиях в группах с разными гистологическими формами данной патологии.

При анализе пациентов с 3-4 стадиями между больными раком легких с различными гистологическими типами и контрольной группой выявлены статистически значимые различия в активности глутатионредуктазы, глутатионтрансферазы и концентрации малонового диальдегида (табл. 4). Среднее значение малонового диальдегида у больных с мелкоклеточной формой рака легкого было в 1,3 раза ниже по сравнению с больными, страдающими аденокарциномой. У больных мелкоклеточной формой рака активность глутатионтрансферазы была в 1,3 раза выше, по сравнению с группой пациентов с аденокарциномой и плоскоклеточным раком легкого. Статистически значимых различий по другим биохимическим показателям между различными гистологическими формами рака легкого не выявлено.

Исследования предыдущих авторов указывали на то, что концентрация малонового диальдегида повышается в крови больных раком легкого [18,28].

Некоторые авторы утверждают, что повышение перекисного окисления липидов связано с клиническим прогрессированием опухоли [13,25]. Полученные нами данные согласуются с тем фактом, что по мере увеличения стадии рака легких происходит повышение липоперекисных процессов в организме больных. Однако в исследовании Xiang M, Feng J, Geng L, 2019, авторы не обнаружили существенных различий в уровнях общего оксидантного статуса и индекса окислительного стресса. [31]

Имеются противоречивые данные об антиоксидантной защите у больных с онкопатологией, одни утверждают об активации антиоксидантной системы [9,15], другие авторы сообщают о снижении антиоксидантной защиты [22, 24]. Наше исследование показало, что в крови больных раком легкого не происходит достоверного изменения уровня восстановленной формы глутатиона, однако отмечается угнетение системы глутатиона за счет снижения активности фермента, восстанавливающего глутатион из его окисленной формы – глутатионредуктазы. Также нами отмечено статистически значимое сни-

Таблица 3

Показатели системы глутатиона и уровня малонового диальдегида в зависимости от гистологической формы рака легкого 1-2 стадии заболевания

Гистологическая форма	GPx U/ml	GR U/ml	GST U/ml	GSH мкМоль/л	MDA мкМоль/л
Аденокарцинома (n=6)	9,955±2,034	2,628±0,214	1,309±0,446	2,4233±0,303	1,958±0,198
Плоскоклеточный рак легкого (n=8)	11,528±1,701	3,577±1,020	1,835±0,278	2,207±0,539	1,944±0,116
Мелкоклеточный рак легкого (n=0)	-	-	-	-	-

Таблица 4

Показатели системы глутатиона и уровня малонового диальдегида в зависимости от гистологической формы рака легкого 3-4 стадии заболевания

Гистологическая форма	Контрольная группа (n=60)	Аденокарцинома (n=20)	Плоскоклеточный рак легкого (n=42)	Мелкоклеточный рак легкого (n=18)
GPx U/ml	10,169±0,496	11,335±1,474	12,068±0,969	11,418±1,988
GR U/ml	11,821±0,883	5,218±1,096 *	4,164±0,555 *	4,324±0,554 *
GST U/ml	4,050±0,066	1,808±0,202 *	1,889±0,205 *	2,441±0,234***
GSH мкМоль/л	2,285±0,072	2,730±0,332	2,900±0,208 *	2,885±0,283 *
MDA мкМоль/л	1,109±0,067	2,913±0,051 *	2,593±0,316 *	2,295±0,205***

Примечание. \* p<0,05 по сравнению с контрольной группой; \*\* p<0,05 по сравнению с аденокарциномой и плоскоклеточной карциномой; \*\*\* p<0,05 по сравнению с аденокарциномой.

жение активности глутатионтрансферазы. В зависимости от стадии рака легкого нами отмечено статистически значимое увеличение уровня восстановленного глутатиона в начальной стадии данного онкозаболевания в 1,3 раза.

**Заключение.** Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что по мере развития клинической стадии рака легких уровень перекисного окисления липидов увеличивается на фоне угнетения активности фермента глутатионредуктазы. Более высокий уровень малонового диальдегида у пациентов с аденокарциномой позволяет предположить, что окислительный стресс играет достаточно важную роль в развитии данной опухоли.

## Литература

1. Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Новичкова М.Д. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов // Успехи биологической химии. 2014. Т. 54. С. 299-384. EDN TUTVVJ.
2. Kalinina E.V., Chernov N.N., Novichkova M.D. The role of glutathione, glutathiontransferase and glutaredoxin in the regulation of redox-dependent processes // Successes of biological Chemistry. 2014. Vol. 54. P. 299-384. EDN TUTVVJ.
3. Окислительная модификация белков и липидов плазмы крови больных раком легкого / Р.Н. Белоногов, Н.М. Титова, Ю.А. Дыхно [и др.] // Сибирский онкологический журнал. 2009. №4.
4. Oxidative modification of plasma proteins and lipids in patients with lung cancer / R.N. Belonogov, N.M. Titova, Yu.A. Dykhno [et al.] // Siberian Journal of Oncology. 2009. No. 4.
5. Свободнорадикальное окисление и канцерогенез: дискуссионные вопросы / В.Н. Павлов, И.Р. Рахматуллина, Р.Р. Фархутдинов [и др.] // Креативная хирургия и онкология. 2017. №2.
6. Free radical oxidation and carcinogenesis: controversial issues / V.N. Pavlov, I.R. Rakhmatullina, R.R. Farkhutdinov [et al.] // Creative surgery and oncology. 2017. No. 2.
7. Abid SA "ANTI-OXIDANTS AND LUNG CANCER". *LIAQUAT MEDICAL RESEARCH JOURNAL*. Vol. 4. No. 4, Jan. 2023, doi:10.38106/LMRJ.2022.4.4-01 .
8. Andrew W.C., Stella T, Ahmad B. (2021). Relationships among smoking, oxidative stress, inflammation, macromolecular damage, and cancer. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, (), -. doi:10.1016/j.mrrev.2021.108365
9. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med*. 2020;41(1):1-24. doi:10.1016/j.ccm.2019.10.001
10. Bansal A, Simon MC. Glutathione metabolism in cancer progression and treatment resistance. *J Cell Biol*. 2018 Jul 2;217(7):2291-2298. doi: 10.1083/jcb.201804161. Epub 2018 Jun 18. PMID: 29915025; PMCID: PMC6028537.
11. Chiang, F.-F.; Huang, S.-C.; Yu, P.-T.; Chao, T.-H.; Huang, Y.-C. Oxidative Stress Induced by Chemotherapy: Evaluation of Glutathione and Its Related Antioxidant Enzyme Dynamics in Patients with Colorectal Cancer. *Nutrients* **2023**, *15*, 5104. <https://doi.org/10.3390/nu15245104>
12. Dastmalchi N, Baradaran B, Latifi-Navid S, Safaralizadeh R, Khojasteh SMB, Amini M, Roshani E, Lotfinejad P. Antioxidants with two faces toward cancer. *Life Sci*. 2020 Oct 1;258:118186. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118186. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32768586.
13. Delia A-L, Lidia M-B, Segundo Á, Nuria E-C, and et.al. The Effectiveness of Glutathione Redox Status as a Possible Tumor Marker in Colorectal Cancer . *International Journal of Molecular Sciences*, (2021), – doi:10.3390/ijms22126183
14. D'souza D, Subhas BG, Shetty SR, Balan P. Estimation of serum malondialdehyde in potentially malignant disorders and post-antioxidant treated patients: A biochemical study. *Contemp Clin Dent*. 2012 Oct;3(4):448-51. doi: 10.4103/0976-237X.107438. PMID: 23633807; PMCID: PMC3636848.
15. Esme H, Cemek M, Sezer M, Saglam H, Demir A, Melek H, Unlu M. High levels of oxidative stress in patients with advanced lung cancer. *Respirology*. 2018 Jan;13(1):112-6. doi: 10.1111/r.1440-1843.2007.01212.x. PMID: 18197920.
16. Gurer-Orhan H, Ince E, Konyar D, Saso L, Suzen S. The Role of Oxidative Stress Modulators in Breast Cancer. *Curr Med Chem*. 2018;25(33):4084-4101. doi: 10.2174/0929867324666170711114336. PMID: 28699501.
17. Habig WH, Pabst MJ, Jakoby WB. Glutathione S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J Biol Chem*. 1974 Nov 25;249(22):7130-9. PMID: 4436300.
18. Harris IS, DeNicola GM. The Complex Interplay between Antioxidants and ROS in Cancer. *Trends Cell Biol*. 2020 Jun;30(6):440-451. doi: 10.1016/j.tcb.2020.03.002. Epub 2020 Apr 14. PMID: 32303435.
19. Hiva D, Nasrin Z, Seyed A, Nahid N, Roghayeh A. "Association between Oxidative Stress Parameters and Hematological Indices in Breast Cancer Patients", *International Journal of Breast Cancer*, vol. 2022, Article ID 1459410, 8 pages, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/1459410>
20. Jablonska E, Gromadzinska J, Peplonska B, Fendler W, Reszka E, Krol MB, Wiecezorek E, Bukowska A, Gresner P, Galicki M, Zambano Quispe O, Morawiec Z, Wasowicz W. Lipid peroxidation and glutathione peroxidase activity relationship in breast cancer depends on functional polymorphism of GPX1. *BMC Cancer*. 2015 Oct 7;15:657. doi: 10.1186/s12885-015-1680-4. PMID: 26446998; PMCID: PMC4597452.
21. Jelic MD, Mandic AD, Maricic SM, Srdjenovic BU. Oxidative stress and its role in cancer. *J Cancer Res Ther*. 2021;17(1):22-28. doi:10.4103/jcrt.JCRT\_862\_16
22. Kalinina EV, Gavriluk LA. Glutathione Synthesis in Cancer Cells. *Biochemistry (Mosc)*. 2020 Aug;85(8):895-907. doi: 10.1134/S0006297920080052. PMID: 33045950.
23. Kennedy L, Sandhu JK, Harper ME, Cuperlovic-Culf M. Role of Glutathione in Cancer: From Mechanisms to Therapies. *Biomolecules*. 2020 Oct 9;10(10):1429. doi: 10.3390/biom10101429. PMID: 33050144; PMCID: PMC7600400.
24. Malhotra, Jyoti; Malvezzi, Matteo; Negri, Eva; La Vecchia, Carlo; Boffetta, Paolo (2016). Risk factors for lung cancer worldwide. *European Respiratory Journal*, (), ERJ-00359-2016-. doi:10.1183/13993003.00359-2016
25. Moloney JN, Cotter TG. ROS signaling in the biology of cancer. *Semin Cell Dev Biol*. 2018 Aug;80:50-64. doi: 10.1016/j.semcdb.2017.05.023. Epub 2017 Jun 3. PMID: 28587975.
26. Ou Y, Huang J, Yang L. The prognostic significance of pretreatment serum  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase in primary liver cancer: a meta-analysis and systematic review. *Biosci Rep*. 2018 Nov 28;38(6):BSR20181058. doi: 10.1042/BSR20181058. PMID: 30389711; PMCID: PMC6259011.
27. Poljsak B, Milisav I. The Role of Antioxidants in Cancer, Friends or Foes? *Curr Pharm Des*. 2018;24(44):5234-5244. doi: 10.2174/1381612825666190123112647. PMID: 30674247.
28. Sajadimajid S, Khazaei M. Oxidative Stress and Cancer: The Role of Nrf2. *Curr Cancer Drug Targets*. 2018;18(6):538-557. doi: 10.2174/1568009617666171002144228. PMID: 28969555.
29. Schabath MB, Cote ML. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019 Oct;28(10):1563-1579. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-19-0221. PMID: 31575553; PMCID: PMC6777859.
30. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
31. Tang X, Ding H, Liang M, Chen X, Yan Y, Wan N, Chen Q, Zhang J, Cao J. Curcumin induces ferroptosis in non-small-cell lung cancer via activating autophagy. *Thorac Cancer*. 2021 Apr;12(8):1219-1230. doi: 10.1111/1759-7714.13904. Epub 2021 Mar 3. Erratum in: *Thorac Cancer*. 2024 Apr 5; PMID: 33656766; PMCID: PMC8046146.
32. Tietze F. Enzymic method for quantitative determination of nanogram amounts of total and oxidized glutathione: applications to mammalian blood and other tissues. *Anal Biochem*. 1969 Mar;27(3):502-22. doi: 10.1016/0003-2697(69)90064-5. PMID: 4388022.
33. Wood, Steven L.; Pernemalm, Maria; Crosbie, Philip A.; Whetton, Anthony D. (2015). Molecular histology of lung cancer: From targets to treatments. *Cancer Treatment Reviews*, 41(4), 361–375. doi:10.1016/j.ctr.2015.02.008
34. Xiang M, Feng J, Geng L, et al. Sera total oxidant/antioxidant status in lung cancer patients. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(37):e17179. doi:10.1097/MD.00000000000017179
35. Zhang R, Kang KA, Piao MJ, Kim KC, Zheng J, Yao CW, Cha JW, Maeng YH, Chang WY, Moon P, Moon P, et al: Epigenetic alterations are involved in the overexpression of glutathione S-transferase  $\pi$ -1 in human colorectal cancers. *Int J Oncol* 45: 1275-1283, 2014

А.А. Бочуров, Н.И. Павлова, А.В. Крылов, С.К. Кононова

## АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА RS9939609 ГЕНА *FTO* С ИНДЕКСОМ МАССЫ ТЕЛА В ПОПУЛЯЦИИ ЯКУТОВ

DOI 10.25789/YMJ.2024.86.08

УДК 616-036

Исследование посвящено изучению взаимосвязи полиморфизма rs9939609 гена *FTO* с индексом массы тела (ИМТ) в популяции якутов. Выборка состояла из участников якутской национальности без сахарного диабета. Был проведен анализ распределения частот встречаемости аллелей и генотипов, а также анализ показателей ИМТ в группах с различными генотипами полиморфизма rs9939609 гена *FTO*, в ходе которого обнаружено сходство в соотношениях частот аллелей с популяциями Восточной и Южной Азии. Установлена слабая связь ожирения с аллелем риска А при сравнении группы с нормальным ИМТ и объединенной группой ожирение+предожирение.

**Ключевые слова:** ожирение, *FTO*, полиморфизм rs9939609, популяция якутов, ИМТ.

The study is devoted to studying the relationship between the rs9939609 polymorphism of the *FTO* gene and body mass index (BMI) in the Yakut population. The sample consisted of 521 participants of Yakut nationality without diabetes mellitus. An analysis of the distribution of frequencies of occurrence of alleles and genotypes was carried out, as well as an analysis of BMI indicators in groups with different genotypes of the rs9939609 polymorphism of the *FTO* gene, during which similarities were found in the ratios of allele frequencies with populations of East and South Asia. The study showed a weak association of obesity with the risk allele A when comparing the group with normal BMI and the combined group of obesity + pre-obesity.

**Keywords:** obesity, *FTO*, rs9939609 polymorphism, Yakut population, BMI.

**Введение.** Ожирение является одной из наиболее распространенных проблем здоровья во всем мире, включая население Якутии. Оно характеризуется избыточным накоплением жира в организме, что может иметь серьезные последствия для здоровья человека. Ожирение обусловлено комбинацией генетических, психологических, поведенческих и окружающих факторов, таких как питание, уровень физической активности и образ жизни. Увеличение массы тела ведет к риску развития множества серьезных заболеваний, включая сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания и некоторые виды рака [11]. Решение проблемы ожирения требует комплексного подхода, включая изменение образа жизни, сбалансированное питание и повышение физической активности. Разработка и реализация эффективных мер для предотвращения ожирения является одной из важнейших задач в области общественного здравоохранения [4, 5].

Полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) выявили по меньшей мере 52 локуса предрасположенности к ожирению на популяционном уровне [10]. Ген *FTO* (Fat Mass and Obesity-Associated) кодирует белок, который играет роль в регуляции аппетита и метаболических процессов. *FTO* относится к суперсемейству Fe (II)- и 2-оксоглутаратзависимых диоксигеназ и играет роль в деметилировании РНК и одноцепочечных ДНК [9, 15]. В ряде исследований на животных было показано, что экспрессия *FTO* происходит в гипоталамусе, преимущественно в дугообразных, паравентрикулярных, дорсо- и вентромедиальных ядрах, которые являются ключевыми областями мозга, контролирующими аппетит [13,15]. Полиморфизм rs9939609 является одним из наиболее изученных вариантов в гене *FTO* и связан с риском развития ожирения [8]. Связь вариантов *FTO* с ожирением была подтверждена исследованием Church et al. (2010) на мышах. Так, они установили, что повышенная экспрессия *FTO* приводит к увеличению жировой массы и ожирению за счет гиперфагии. Авторы предполагают, что однонуклеотидные полиморфизмы (SNPs) из группы риска в гене *FTO* человека могут усиливать экспрессию *FTO* [12]. В исследованиях Daya M и др. (2019) установлено, что лица с полиморфизмом гена *FTO* rs9939609 с заменой Т на А отдают предпочтение калорийным продуктам, таким как продукты с высоким содержанием жиров, что при-

водит к увеличению массы тела из-за изменений в экспрессии гена *FTO* в гипоталамусе [11].

Хотя в последние годы проводится множество исследований генетической предрасположенности к ожирению, результаты исследований также могут отличаться у разных народов и этнических групп. Изучение представителей разных этнических групп может помочь лучше понять генетические факторы, влияющие на предрасположенность к ожирению, и улучшить понимание различных результатов, полученных для разных популяций [1, 3].

**Целью** настоящего исследования было изучение ассоциации T/A полиморфизма rs9939609 гена *FTO* в якутской популяции и его связи с ИМТ у людей без сахарного диабета.

**Материалы и методы исследования.** Исследование было проведено в лаборатории наследственной патологии отдела молекулярной генетики Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (ЯНЦ КМП). Для исследования использовались образцы ДНК из биоресурсной коллекции ЯНЦ КМП с использованием УНУ «Геном Якутии» (рег.№ USU\_507512). Все участники исследования дали письменное согласие. Протокол исследования был утвержден локальным комитетом по биомедицинской этике при ЯНЦ КМП.

Выборка состоит из 521 случайно отобранного участника якутской национальности без сахарного диабета в возрасте от 18 до 75 лет (222 женщины

ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», Якутск: **БОЧУРОВ Алексей Алексеевич** – м.н.с., ORCID 0009-0008-5414-4102, binbaher@mail.ru, **ПАВЛОВА Надежда Ивановна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., ORCID 0000-0001-7862-1876, solnishko\_84@inbox.ru, **КРЫЛОВ Алексей Васильевич** – м.н.с., ORCID 0009-0005-5977-5518, alexkrulovwork@gmail.com, **КОНОНОВА Сардана Кононовна** – к.б.н., гл.н.с.-руковод. отдела, ORCID 0000-0002-2143-0021, konsard@rambler.ru.

и 299 мужчин). Основным критерием при делении на группы был показатель индекса массы тела (ИМТ). Для оценки индекса массы тела использовали критерии Western Pacific Region (WPRO) для жителей Азии [16]. При ИМТ <18,5% массу тела считали недостаточной, в пределах 18,5–22,9 % – нормальной, в пределах 23,0–24,9 кг/м<sup>2</sup> – избыточной. В интервале 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup> диагностировали ожирение I степени, ≥ 30,0 кг/м<sup>2</sup> – ожирение II степени, ≥ 35,0 кг/м<sup>2</sup> – ожирение III степени, ≥ 40,0 кг/м<sup>2</sup> – ожирение IV степени. Было сформировано 3 группы: группа с нормальным ИМТ, группа с избыточным весом и общая группа с ожирением всех степеней.

Для молекулярно-генетического анализа была проведена экстракция ДНК из цельной крови с использованием коммерческого набора для выделения ДНК "Newtegyx" (Россия, г. Якутск).

Исследование однонуклеотидных полиморфизмов проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом длин рестриционных фрагментов (ПДРФ). Условия проведения амплификации и рестрикции представлены в табл. 1.

Интерпретация результатов генотипирования была выполнена на основе различных шаблонов бэндов участка с полиморфизмом rs9939609 (рисунок).

Анализ полученных данных проводился при помощи программы "Microsoft Office Excel 2010". Для изучения связи между частотой неблагоприятной аллели и ожирением мы использовали четырехпольную таблицу сопряженности и применили критерий χ-квадрат с поправкой Йейтса. Для оценки значимости отношения шансов рассчитывали границы 95% доверительного интервала (ДИ 95%).

Сравнение средних показателей ИМТ в зависимости от генотипа проведено с использованием критерия Краскела-Уоллиса методом множественных сравнений по тесту Данна, используя поправку Бонферрони. Для анализа мы воспользовались онлайн-калькулятором Statistics Kingdom [6]. Результаты считались значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Анализ отношения шансов частот аллелей показал связь аллеля А в сравниваемых группах ожирения и нормального ИМТ (ОШ = 1,643; ДИ 1,083–2,492;  $p = 0,054$ ), но не выявил значимых различий между выборками с предожирением и нормальным ИМТ (ОШ = 1,65; ДИ = 0,967–2,816;  $p = 0,174$ ). При этом в объединенной выборке ожирение+предожирение

выявлена связь аллеля А с ожирением (ОШ=1,644; ДИ 1,101–2,455;  $p=0,043$ ) (табл. 2).

В ходе анализа показателей ИМТ (табл. 3) критерий Краскела-Уоллиса Н показал, что существует значительная разница в средних значениях ИМТ между генотипами во всей выборке ( $p = 0,037$ ). Однако при рассмотрении каждой отдельной выборки значимых различий не обнаружено.

В табл. 4 представлены частоты

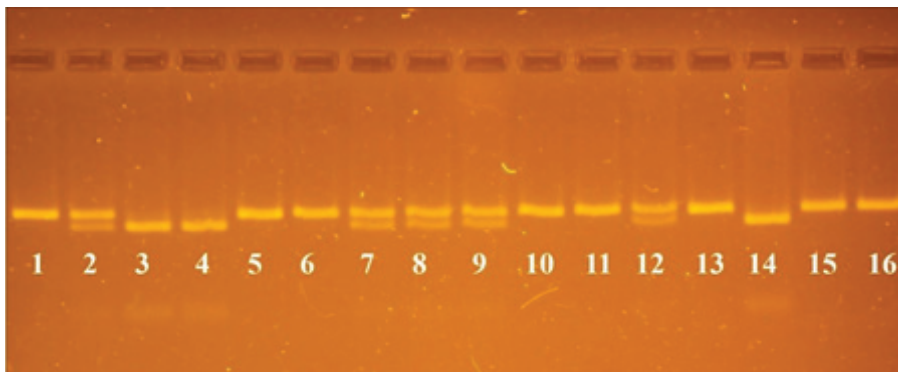
встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs9939609 различных популяций, данные были взяты из базы 1000 геном [7]. В среднем во всех популяциях аллель А встречается в 34% случаев, а аллель Т – в 66%.

При сравнении полученных частот аллелей и генотипов других популяций мира [7] с якутами было выявлено сходство с вьетнамской популяцией Хошимина, в Восточной Азии, пакистанской популяцией Лахора,

Таблица 1

## Условия проведения ПЦР-ПДРФ анализа

Ген	Последовательность праймеров	Длина амплификата п.н.	Температура отжига	Эндонуклеаза рестрикции	Длина рестриционных фрагментов п.н.
<i>FTO</i>	5'-TGGGCCTGAAGTCCGAGGGT-3'	182 п.н.	65°C	<i>Zrm I</i>	TT – 182 AT – 182, 154, 28 AA – 154, 28



Электрофореграмма полиморфизма rs9939609 гена *FTO* на 4%-ном агарозном геле после ПДРФ: 1, 5, 6, 10, 11, 13, 15 и 16 – генотип ТТ (182 п.н.); 2, 7, 8, 9 и 12 – генотип АТ (182, 154, 28 п.н.); 3, 4 и 14 – генотип АА (154, 28 п.н.)

Таблица 2

Распределение частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs9939609 гена *FTO* с показателями отношения шансов (ОШ)

Выборка	n	Генотипы, %			Аллели, %		ОШ (ДИ 95 %)	p
		ТТ	АТ	АА	Т	А		
Предожирение	93	51,6	40,9	7,5	72,0	28,0	1,65	0,17
Нормальный ИМТ	138	63,8	29,7	6,5	78,6	21,4	(0,967-2,816)	
Ожирение	290	51,7	41,4	6,9	72,4	27,6	<b>1,643</b>	<b>0,05</b>
Нормальный ИМТ	138	63,8	29,7	6,5	78,6	21,4	<b>(1,083-2,492)</b>	
Предожирение + ожирение	383	51,7	41,3	7,0	72,3	27,7	<b>1,644</b>	<b>0,04</b>
Нормальный ИМТ	138	63,8	29,7	6,5	78,6	21,4	<b>(1,101-2,455)</b>	

Примечание. ОШ (95% ДИ) – отношение шансов с 95% доверительным интервалом, p – значимость с поправкой Йейтса.



Таблица 3

Показатели ИМТ при различных генотипах полиморфизма rs9939609 гена *FTO*

Показатель		Генотип			p
		ТТ	АТ	АА	
Нормальная ИМТ	Количество пациентов	88	41	9	0,536
	Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )	21,0±0,174	21,0±0,175	21,4±0,541	
Предожирение	Количество пациентов	48	38	7	0,075
	Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )	23,9±0,187	23,8±0,194	24,3±0,192	
Ожирение	Количество пациентов	150	120	20	0,192
	Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )	29,8±0,073	30,7±0,082	31,9±1,247	
Предожирение + ожирение	Количество пациентов	198	158	27	0,435
	Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )	28,4±0,066	29,1±0,070	29,9±1,126	
Вся выборка	Количество пациентов	286	199	36	<b>0,037</b>
	Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )	27,1±0,056	27,4±0,066	27,8±0,185	

Примечание. p по критерию Краскела-Уоллиса.

Таблица 4

Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs9939609 гена *FTO* в различных популяциях

Популяция	Субпопуляция	Аллели, %		Генотипы, %		
		Т	А	ТТ	ТА	АА
Все		66	34	45,7	40,6	13,7
Африканцы		51	49	25,6	50,1	24,4
	Африканцы Карибского бассейна в Барбадосе	51	49	27,1	46,9	26
	Африканцы на юго-востоке США	54	46	29,5	49,2	21,3
	Эсан в Нигерии	54	46	27,3	52,5	20,2
	Гамбийцы в Западном дивизионе, Гамбия	55	45	33,6	42,5	23,9
	Лухья в Вебуе, Кения	44	56	21,2	46,5	32,3
	Менде в Сьерра-Леоне	49	51	18,8	61,2	20
	Йоруба в Ибадане, Нигерия	48	52	21,3	53,7	25
Американцы		74	26	54,8	38	7,2
	Колумбийцы в Медельине, Колумбия	66	34	43,6	44,7	11,7
	Мексиканцы в Лос-Анджелесе, Калифорния	77	23	57,8	39,1	3,1
	Перуанцы в Лиме, Перу	92	8	85,9	11,8	2,4
	Пуэрториканцы в Пуэрто-Рико	64	36	37,5	52,9	9,6
Восточные Азиаты		83	17	70	26,2	3,8
	Китайский Дай в Сишуанбаньна, Китай	85	15	73,1	23,7	3,2
	Ханьцы в Пекине, Китай (СНВ)	84	16	72,8	23,3	3,9
	Южные ханьские китайцы, Китай	86	14	76,2	20	3,8
	Японцы в Токио, Япония	83	17	68,3	28,8	2,9
	Кинь в Хошимине, Вьетнам (КНВ)	77	23	59,6	35,4	5,1
Европейцы		59	41	37,2	19,9	42,9
	Жители штата Юта северо- и западноевропейского происхождения	56	44	30,3	50,5	19,2
	Финны в Финляндии	61	39	41,4	38,4	20,2
	Британцы в Англии и Шотландии	61	39	37,4	47,3	15,4
	Иберийское население в Испании	63	37	43,9	37,4	18,7
	Тоскани в Италии	54	46	32,7	42,1	25,2
Южные Азиаты		71	29	50,1	42,1	7,8
	Бенгальцы в Бангладеше	72	28	50	44,2	5,8
	Индийцы гуджарати в Хьюстоне, Техас	76	24	57,3	36,9	5,8
	Индийский телугу в Великобритании	70	30	49	41,2	9,8
	Пенджаби в Лахоре, Пакистан	72	28	51	42,7	6,2
	Шриланкийский тамил в Великобритании	66	34	43,1	46,1	10,8
Якутская популяция		74	26	54,9	38,2	6,9

индейской популяцией Гуджарати в Хьюстоне и бенгальской популяцией в Бангладеше в Южной Азии (табл. 4).

Ассоциация полиморфизма rs9939609 *FTO* с ИМТ и другими показателями, связанными с ожирением, имеет важные клинические последствия, так как может определить присутствие сразу нескольких компонентов метаболического синдрома [3]. В исследовании М.А. Бояриновой и соавт. (2018) было установлено, что наличие аллеля А снижает вероятность метаболического здоровья у пациентов с ожирением. Наличие генотипа ТТ гена *FTO* при ожирении, вероятно, ассоциировано с формированием фенотипа метаболически здорового ожирения [2]. В нашем исследовании принимали участие только здоровые лица, не состоящие на учете по каким-либо заболеваниям, что могло сыграть некоторую роль в полученных результатах по частотам аллелей и генотипов полиморфизма rs9939609 гена *FTO*. Ограничением исследования также является отсутствие данных, в частности, таких факторов образа жизни, как диета и модели повседневной активности.

**Заключение.** Данное исследование показало сходство по частотам аллелей и генотипов полиморфизма rs9939609 гена *FTO* между популяциями Южной и Восточной Азии с популяцией якутов. Также анализ отношения шансов частот аллелей показал статистически значимую связь аллеля А с риском ожирения, при этом анализ показателей ИМТ при различных генотипах не выявил статистически значимых отличий в отдельных группах, однако при множественном анализе теста Данна с поправкой Бонферрони во всей выборке существует значительная связь между аллелем риска А и показателями ИМТ. Из результатов проведенного исследования можно

предположить о слабой связи ожирения с исследуемым полиморфизмом в популяции якутов.

## Литература

1. Ассоциация полиморфизма RS9939609 гена *FTO* с развитием ожирения в популяции якутов / Н.И. Павлова, Х.А. Куртанов, Н.А. Соловьева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 5. С. 34.  
Association of RS9939609 polymorphism of the *FTO* gene with the development of obesity in the Yakut population / Pavlova N.I., Kurtanov H.A., Soloveva N.A. [et al.] // Modern problems of science and education. 2018. № 5.P. 34. DOI: 10.17513/spno.28020
2. Ассоциация rs9939609 полиморфизма гена *FTO* с метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением в популяции жителей Санкт-Петербурга / М.А. Бояринова, О.П. Ротарь, А.А. Костарева [и др.] // Доктор.Ру. 2018. №8 (152). С. 20-24.  
Association of rs9939609 polymorphism of the *FTO* gene with metabolic health in obese patients in the population of St. Petersburg residents / Boyarinova M.A., Rotar O.P., Kostareva A.A. [et al.] // Doktor.Ru. 2018. №8 (152). P. 20-24. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-152-8-20-24
3. Взаимосвязь rs9939609 полиморфизма гена *FTO* с метаболическим синдромом и его компонентами в российской популяции / Н.В. Хромова, О.П. Ротарь, А.М. Ерина [и др.] // Артериальная гипертензия. 2013; 19(4): 311-19.  
Relationship between rs9939609 polymorphism of the *FTO* gene and metabolic syndrome and its components in the Russian population / Khromova N.V., Rotar O.P., Erina A.M., [et al.] // Arterial hypertension. 2013; 19(4): 311-19. DOI:10.18705/1607-419X-2013-19-4-311-319
4. Данные Росстата по ожирению 27 субъектов РФ. Федеральная служба государственной статистики. 2020 [Электронный ресурс] (дата обращения 31.01.2024).  
Rosstat data on obesity in 27 constituent entities of the Russian Federation. Federal State Statistics Service. 2020 [Electronic resource] (access date 01/31/2024) URL: [https://rosstat.gov.ru/free\\_doc/new\\_site/food18/Files/%D0%A1%D1%83%D0%B1%D1%8A%D0%B5%D0%BA%D1%82%D1%8B\\_27\\_%D0%B2%D1%81%D0%B5.xlsx](https://rosstat.gov.ru/free_doc/new_site/food18/Files/%D0%A1%D1%83%D0%B1%D1%8A%D0%B5%D0%BA%D1%82%D1%8B_27_%D0%B2%D1%81%D0%B5.xlsx)
5. Ожирение и избыточный вес. Всемирная организация здравоохранения. 2021. [Электронный ресурс] (дата обращения 31.01.2024).  
Obesity and overweight. World Health Organization. 2021. [Electronic resource] (access date

01/31/2024) URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

6. Онлайн калькулятор. [Электронный ресурс] (дата обращения 31.01.2024). Online calculator. [Electronic resource] (access date 01/31/2024). <https://www.statskingdom.com/kruskal-wallis-calculator.html>

7. Проект 1000 геном [Электронный ресурс] (дата обращения 31.01.2024).

1000 Genome Project [Electronic resource] (access date 01/31/2024) [https://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Population?db=core;r=16:53786115-53787115;v=rs9939609;vdb=variation;vf=923521178#population\\_freq\\_SAS](https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=16:53786115-53787115;v=rs9939609;vdb=variation;vf=923521178#population_freq_SAS)

8. Association of *FTO* rs9939609 SNP with Obesity and Obesity-Associated Phenotypes in a North Indian Population / Prakash J., Mittal B., Srivastava A., [et al.] // Oman Medical Journal. 2016. Vol. 31. № 2. P. 99-106. DOI: 10.5001/omj.2016.20

9. Crystal structure of the *FTO* protein reveals basis for its substrate specificity / Z. Han, T. Niu, J. Chang [et al.] // Nature. - 2010. - Vol. 464. - P. 1205-1209. - DOI:10.1038/nature08921

10. Obesity genomics: assessing the transferability of susceptibility loci across diverse populations / Lu, Y., Loos, R.J. // Genome Med 5, 55 (2013). DOI:10.1186/gm459

11. Obesity risk and preference for high dietary fat intake are determined by *FTO* rs9939609 gene polymorphism in selected Indonesian adults / Daya M., Pujianto D. A., Witjaksono F., [et al.] // Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition (2019), 28(1), 183-191. DOI: 10.6133/apjcn.201903\_28(1).0024

12. Overexpression of *FTO* leads to increased food intake and results in obesity / Church C, Moir L, McMurray F, [et al.] // Nat Genet. 2010 Dec;42(12):1086-92. DOI: 10.1038/ng.713.

13. Regulation of *Fto/Ftm* gene expression in mice and humans. / G. Stratigopoulos, S.L. Padilla, C.A. LeDuc [et al.] // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2008. - Vol. 294 (4) - P. R1185-96. - DOI: 10.1152/ajpregu.00839.2007.

14. The effect of rs9930506 *FTO* gene polymorphism on obesity risk: a meta-analysis/ Doaei, S, Mosavi Jarrahi, SA, Sanjari Moghadam, A, Akbari, [et al.] // Biomolecular Concepts, vol. 10, no. 1, 2019, pp. 237-242. DOI: 10.1515/bmc-2019-0025

15. The obesity-associated *FTO* gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase / T. Gerken, C.A. Girard, Y.C. Tung [et al.] // Science. 2007. - Vol. 318 (5855). - P. 1469-72. - DOI: 10.1126/science.1151710.

16. WHO/IASO/IOTF. The Asia Pacific Perspective: Redefining Obesity and its treatment, Health Communications Australia Pty Ltd. 2000. 55 p.

## МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

И.Д. Ушницкий, Н.И. Борисов, И.С. Пинелис, А.В. Юркевич

# СПОСОБ УЛУЧШЕНИЯ ФИКСАЦИИ ПОЛНЫХ СЪЁМНЫХ ПРОТЕЗОВ НА БЕЗЗУБОЙ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ПРИ ПОМОЩИ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНО-ЗАМКНУТЫХ КЛАПАННЫХ ЗОН

DOI 10.25789/YMJ.2024.86.09

УДК 616.314.2:21

Для улучшения ретенции полных съёмных пластиночных протезов на верхней челюсти проводилось определение дополнительных ретенционных элементов с учетом индивидуальной анатомо-топографической вариабельности расположения зон податливости, мест выхода сосудисто-нервных пучков и мест с плотной слизистой оболочкой на верхней челюсти, которые создают зоны отрицательного давления медиальнее от границ протезного ложа. Разработанный способ значительно снижает вероятность компрессии сосудов с нарушением микроциркуляции и травмирования мягких тканей, к которым прилегает ортопедическая конструкция, и исключает перелом базиса полного съёмного пластиночного протеза. При этом в случае разгерметизации внешних клапанных зон данный способ за счет дополнительных внутренних клапанных зон, расположенных в местах, где имеется достаточная податливость и отсутствуют сосудисто-нервные пучки и экзостозы, обеспечивает увеличение степени ретенции и стабилизации полных съёмных ортопедических конструкций на верхней челюсти при их эксплуатации.

**Ключевые слова:** верхняя челюсть, анатомия и топография, полная утрата зубов, протезное ложе, полный съёмный пластиночный протез, ретенция, эффективность протезирования.

The additional retention elements were determined taking into account the individual anatomical-topographical variability of the pliability zones location, exit places of neurovascular bundles and places with dense mucous membrane on the upper jaw, which create negative pressure zones medial to the borders of the prosthetic bed to improve the retention of complete removable laminar dentures on the upper jaw. The developed method considerably reduces the probability of vascular compression with microcirculation disturbance and traumatization of soft tissues to which the prosthetic construction adjoins and excludes fracture of the base of the complete removable laminar dentures. In case of depressurization of external valve zones, this method at the expense of additional internal valve zones located in places where there is sufficient pliability and there are no neurovascular bundles and exostoses provides an increase in the degree of retention and stabilization of complete removable prosthetic constructions on the upper jaw during their operation.

**Keywords:** upper jaw, anatomy and topography, complete loss of teeth, prosthetic bed, complete removable plate prosthesis, retention, prosthetic efficiency.

**Введение.** В последнее время отмечается увеличение соотношения лиц пожилого и старческого возраста, которые нуждаются в протезировании, к общему населению [1, 2]. При этом основными этиологическими факторами потери зубов у лиц данных возрастных групп являются распространенность кариеса зубов и его осложнения, воспалительные процессы тканей пародонта, которые требуют дальнейшего улучшения лечебно-профилактических мероприятий [2, 5, 6]. Потеря зубов у лиц старшей возрастной группы приводит к различным анатомо-топографиче-

ским изменениям участков протезного ложа, что связано со значительной атрофией альвеолярных отростков и изменением их взаимоотношения с верхнечелюстными пазухами и основанием грушевидного отверстия, нижнечелюстным каналом, что, в свою очередь, затрудняет планирование и изготовление ортопедических конструкций. Декомпенсированные формы общесоматических патологий делают применение дентальных имплантатов невозможным. Однако в данных клинических случаях изготовление съёмных протезов является основным методом медико-социальной реабилитации пациентов. В связи с этим ортопедическая реабилитация пациентов с изготовлением полных съёмных пластиночных протезов обуславливает индивидуальный подход с учётом вышеуказанных изменений альвеолярного отростка, слизистой оболочки полости рта [7, 8].

На сегодняшний день исследования, направленные на улучшение фиксации и стабилизации протезов, представлены недостаточно, что опре-

делило направление данного исследования.

**Цель исследования** – повышение степени ретенции полных съёмных пластиночных протезов путём создания дополнительных клапанных зон с учетом индивидуальной анатомо-топографической вариабельности строения протезного ложа верхней челюсти.

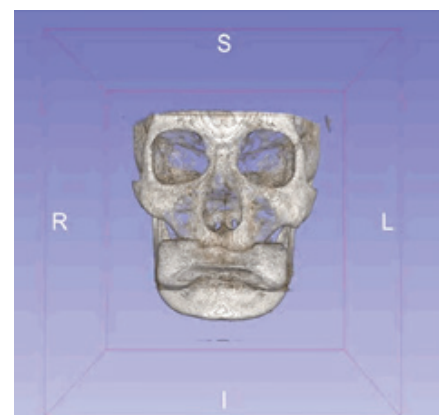
**Материалы и методы исследования.** По разработанному способу проведено протезирование 116 пациентам в возрасте от 60 до 93 лет с полной утратой зубов на верхней челюсти, из них мужчин 23,53±1,38% (27 чел.), женщин 76,47±0,43% (89 чел.). Для сравнительной оценки была сформирована контрольная группа (21 чел.) с аналогичными клиническими случаями и возрастными характеристиками. Динамический контроль исследуемых групп проводился в течение 6 мес. Исследование проводилось на базах Клиники Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова, центра рентгенологической диагностики «Voxel» (Якутск) и стоматологической клиники ООО «Гармония» (Якутск).

**УШНИЦКИЙ Иннокентий Дмитриевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Северо-Восточного федеральн. ун-та им. М.К. Аммосова, incadim@mail.ru; **БОРИСОВ Николай Иванович** – врач-стоматолог клиники ООО «Гармония» (Якутск); **ПИНЕЛИС Иосиф Семенович** – д.м.н. чл.-корр. РАЕН, проф. Читинской ГМА; **ЮРКЕВИЧ Александр Владимирович** – д.м.н., декан, проф. Дальневосточного ГМУ Минздрава России.

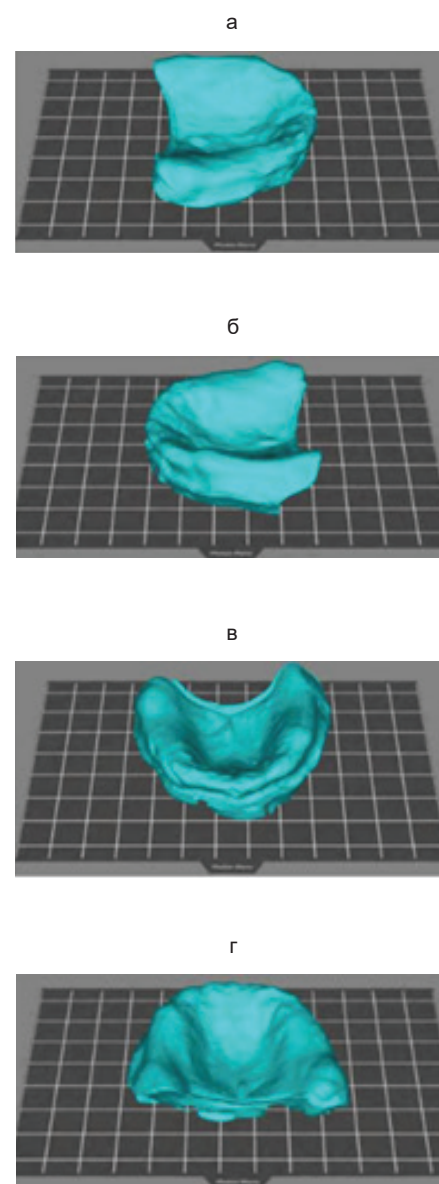
Протезирование проводилось с применением разработанного способа определения расположений индивидуальных клапанных зон в области податливой слизистой оболочки протезного ложа на беззубой верхней челюсти с применением цифровой модели границ протеза, полученной при проведении конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ) с использованием контрастного вещества и последующим анализом в редакторах 3D графики (патент на изобретение No2792541 от 22.03.2023) [4]. С этой целью применяли цифровую модель границ протеза по результатам КЛКТ («OnDemand 3D Dental») («KaVo Russia» LLC Ace Dental RUS)) с применением контрастного вещества сульфата бария «Бар-ВИПС» (производитель ООО Фирма «ВИПС-Мед» 141190 Россия, Московская обл., г. Фрязино, Заводской проезд, д.3А Тел (495)22-181-22 internet: www.viprmed.ru. Регистрационный номер в государственном реестре лекарственных средств Р No000178/0, дата регистрации 18.02.2011)) и последующим проведением анализа в редакторах 3D графики («Blender 2.91 Reference Manual»). При проведении исследований от всех пациентов были получены информационные добровольные согласия. Статистическая обработка проводилась по стандартным методам вариационной статистики. Расчет объема выборки и ее размер (sample size) проводили по методике К.А. Отдельной (1980), что обуславливает необходимый объем клинического материала для получения достоверно значимых данных [3]. При этом изучаемые показатели исследования были репрезентативными. Корреляционный анализ полученных результатов проводился с определением коэффициента Спирмена (rs) в пакете программ «SPSS», версия 22 лицензии IBM SPSS». Клинические исследования проведены на основании этических принципов Хельсинкской декларации (1964) и решения локального этического комитета Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова (протокол №29 от 08.04.2021 г.).

**Результаты и обсуждение.** Основной целью разработанного способа является повышение ретенции полных съёмных ортопедических конструкций с учетом индивидуальных анатомо-топографических особенностей границ протеза на верхней челюсти. При этом для определения оптимальных участков расположения клапанных зон проводили КЛКТ, где для учета индивидуальной анатомо-топографической

вариабельности мягких тканей томографию проводили с применением контрастного вещества «Бар-ВИПС». С этой целью полость рта пациента заполняли объемом суспензии контрастного вещества, которое получают путем добавления 240 г порошка в 60 мл кипяченой воды при перемешивании в течение 3 мин, объем получаемой суспензии составляет 120 мл. Пациент держал суспензию во рту, не проглатывая, и проводили томографическое исследование (рис.1). Обработку полученной серии снимков в формате «Dicom» конвертировали в формат «Stl» (рис.2, а-г) цифровой модели верхней челюсти, где при помощи нейросети выявляли области с податливой слизистой (рис.3), избегая большого небного и резцового отверстия верхней челюсти, и участков неровностей срединного небного шва и верхнечелюстных бугров, где формировали маски в массиве «Stl» модели, в местах достаточной податливости слизистой оболочки протезного ложа, медиальнее внешних границ протезного ложа. На основании масок проводили трехмерное моделирование индивидуальной ложки в редакторе 3D графики («Blender 2.91 Reference Manual»). Затем на расстоянии 2-5 мм в сторону центра протезного ложа от прикрепления занавески мягкого неба и центра вершины альвеолярного отростка, в проекции маски, разрешающей компрессию, формировали неровность на поверхности индивидуальной ложки для снятия функционального оттиска в виде валика высотой от 0,1 до 0,8 мм. Высота клапана зависела от толщины слизистой оболочки, при этом необходимо отступление на 2-5 мм от маски с целью исключения компрессии в области расположения сосудов и нервов костной основы протезного ложа. В случае если маска, позволяющая компрессию, имела достаточный размер, то для создания точной границы она располагалась повторно в области с клапанной зоной на расстоянии 2-5 мм от предыдущей. В области маски, запрещающей компрессию, проектировали декомпрессионные технологические отверстия в местах прилегания истонченной слизистой оболочки, турса и экзостозов (рис.4). Затем при помощи аддитивных технологий печатали индивидуальную ложку, после чего проводили примерку и припасовку в полости рта пациента. Дальнейшие этапы изготовления полных съёмных ортопедических конструкций проводились согласно общепринятым технологиям.

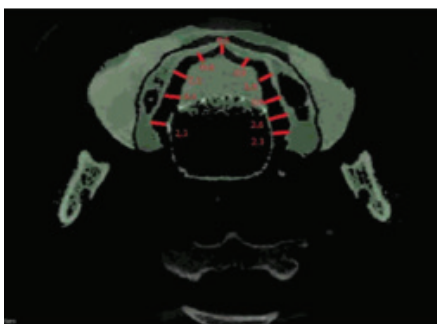


**Рис. 1.** Компьютерная томограмма с контрастным веществом полости рта в формате «.dcm»

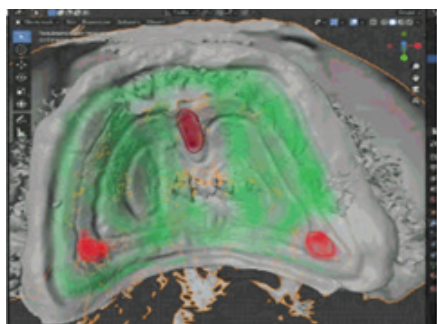


**Рис. 2.** Объемная цифровая модель беззубой верхней челюсти на основе конусно-лучевой томографии (а - вид слева, б - вид справа, в - вид спереди, г - вид сзади)





**Рис. 3.** Зоны податливой слизистой оболочки протезного ложа в области боковых отделов средней трети твердого неба



**Рис. 4.** Сформированные последовательные замкнутые клапанные утолщения поверхности индивидуальной ложки, обращенной к протезному ложу (красным цветом обозначены места в области выхода сосудисто-нервных пучков и мест с истонченной слизистой оболочкой, зеленым цветом – места, благоприятные для формирования клапанных зон)



**Рис. 5.** Готовый протез, изготовленный по модели, полученной путем оттиска со сформированными последовательными клапанными зонами, учитывающей индивидуальную анатомическую вариабельность топографии мягких тканей протезного ложа

*Клинический пример:* Пациент П., 68 лет, обратился в Клинику СВФУ им. М.К. Аммосова с диагнозом: полная потеря зубов вследствие хронической периодонтальной болезни верхней челюсти, 2-й класс по Шредеру, 1-й класс по Суппле. Из анамнеза: ранее протезировался полными съёмными



а



б



в

**Рис. 6.** Вид готового протеза в полости рта (а – небная поверхность, б – вид спереди, в – вид верхнего полного протеза в прикусе)

ортопедическими конструкциями, за последние полгода отмечает неудовлетворительную фиксацию съёмного протеза, нарушение приёма пищи. Два дня назад при чистке протеза пациент уронил протез, в результате чего произошел перелом базиса.

После стоматологического обследования пациенту было предложено изготовление полного съёмного пластиночного протеза по разработанному нами способу, где получено согласие пациента на участие в научном клиническом исследовании. Затем пациенту была проведена КЛКТ с контрастированием полости рта «Бар-ВИПС». Далее после проведенного анализа протезного ложа с учетом индивидуальной анатомо-топографической вариабельности были сформированы три последовательные клапанные зоны и три участка, где протезное ложе не соприкасается с поверхностью слизистой оболочки верхней челюсти в области выхода сосудисто-нервных пучков (рис.5). Была сформирована цифровая модель индивидуальной

ложки с последующей распечаткой посредством стереолитографического принтера «Anycubic». Последующие этапы изготовления полной съёмной ортопедической конструкции проводились по общеизвестной технологии. При этом динамический контроль за пациентом в течение 5 мес. характеризует отсутствие необходимости проведения коррекции протезного ложа. Кроме того, со слов пациента, отмечается удовлетворительная фиксация протеза и отсутствие дискомфорта на верхней челюсти (рис. 6, а-в).

Проведенная сравнительная оценка в основной группе характеризует клиническую эффективность в виде улучшения фиксации полного пластиночного съёмного протеза верхней челюсти и повышения качества жизни у  $94,85 \pm 0,11\%$  пациентов, которые не обращались по поводу проведения коррекции протезного ложа, а у  $5,15 \pm 1,69\%$  пациентов проводилась коррекция протеза в виде снятия участков наибольшего трения, давления в подлежащие ткани в период динамического контроля. В контрольной группе с традиционной методикой изготовления полного пластиночного съёмного протеза пациенты обращались для коррекции базиса протеза с жалобами на трение, появление болезненных участков слизистой оболочки полости рта.

**Заключение.** Разработанный способ определения последовательно расположенных концентрически замкнутых клапанных зон с контрастированием полости рта обеспечивает повышение эффективности фиксации и функции полных съёмных пластиночных протезов на верхней челюсти с персонифицированным подходом анатомо-топографическим особенностям протезного ложа, толщины слизистой оболочки, мест выхода сосудисто-нервных пучков, турса и экзостозов. При этом значительно снижается вероятность компрессии сосудов с нарушением микроциркуляции и травмирования мягких тканей, к которым прилежит ортопедическая конструкция. Кроме того, разработанный способ минимизирует переменные нагрузки в области турса и экзостозов в области верхнечелюстных бугров, что в значительной степени снижает вероятность перелома базиса полного съёмного пластиночного протеза. Последовательное расположение клапанных зон снижает вероятность опрокидывания протеза при нарушении герметичности внешних клапанных зон, так как медиальнее от границ протезного

ложа предусмотрены концентрические последовательные клапанные зоны, сохраняющие ретенцию. Вышеперечисленное улучшает качество оказываемой стоматологической помощи и повышает уровень жизни пациентов.

## Литература

1. Комплексное изучение стоматологической ортопедической заболеваемости людей старческого возраста и способы ее устранения / Н.С. Федорова, Р.А. Салеев, В.Н. Виктор [и др.] // Эндодонтия Today. 2021. Т.19, №4. С.299-305. DOI: 10.36377/1683-2981-2021-19-4-299-305.

Complex study of dental orthopedic morbidity of people of senile age and ways of its elimination / N.S. Fedorova, R.A. Saleev, V.N. Viktorov [et al.] // Endodontics Today. 2021. V.19, №4. P.299-305. DOI: 10.36377/1683-2981-2021-19-4-299-305.

2. Мирсаева Ф.З., Ханов Т.В. Состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета при кандидо-ассоциированном пародонтите со средней и высокой степенью количественной обсемененности пародонтальных карманов // Проблемы стоматологии. 2019. Т. 15, №2. С.122-127.

Mirsaeva F.Z., Hanov T.V. The state of cellular and humoral links of immunity in candida-associ-

ated periodontitis with an average and high degree of quantitative contamination of periodontal pockets. Issues of stomatology. 2019; 15(2):122-127. <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2019-15-2-122-127>

3. Наркевич А.Н. Виноградов К.А. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях // Социальные аспекты здоровья населения. 2019. Т.65, №6. С.10-11.

Narkevich A.N. Vinogradov K.A. Methods for determining the minimum necessary sample size in medical research // Social Aspects of Population Health. 2019. V.65, No. 6. P.10-11.

4. Патент № 2792541 С1 Российская Федерация, МПК А61С 9/00, G01N 1/32. Способ определения расположений индивидуальных клапанных зон в области податливой слизистой оболочки протезного ложа на беззубой верхней челюсти: № 2022119749: заявл. 19.07.2022: опубл. 22.03.2023 / И.Д. Ушницкий, Н.И. Борисов, Д.А. Васильев; заявитель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К.Аммосова».

Patent No. 2792541 C1 Russian Federation, IPC A61C 9/00, G01N 1/32. Method for determining the location of individual valve zones in the area of the malleable mucosa of the denture bed on the edentulous upper jaw: No. 2022119749 : applied for. 19.07.2022 : published in 22.03.2023

/ I.D. Ushnitsky, N.I. Borisov, D.A. Vasiliev; applicant «M.K. Ammosov North-Eastern Federal University».

5. Робустова Т.Г. Хирургическая стоматология: Учебник / Т.Г. Робустова. М.: Медицина, 2003. 504 с.

Robustova T.G. Surgical Dentistry: Textbook. M.: Medicina, 2003:504.

6. Руководство по оценке качества жизни в стоматологии / О.О. Янушевич, К.Г. Гуревич, А.М. Панин [и др.]. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 144 с.

Manual for assessing the quality of life in dentistry / O.O. Yanushevich, K.G. Gurevich, A.M. Panin [et al.]. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. 144 p.

7. Сагиров М.Р. Нестеров А.М., Садыков М.И. Особенности ортопедического лечения пациентов с полным отсутствием зубов: монография. Самара: Самарский государственный медицинский университет, 2022. 168 с.

Sagirov M.R., Nesterov A.M., Sadykov M.I. Features of orthopedic treatment of patients with complete teeth absence: Manual. Samara: Samara State Medical University, 2022. 168 p.

8. Челюстно-лицевая хирургия: учебник / под ред. А.Ю. Дробышева, О.О. Янушевича. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 880 с.

Maxillofacial surgery: a textbook / ed. by A.Y. Drobyshev, O.O. Yanushevich. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. 880 p.

В.А. Зурнаджянц, Э.А. Кчибеков, Р.А. Джабраилов

## МАЛОИНВАЗИВНЫЙ МЕТОД ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО КОПЧИКОВОГО ХОДА

DOI 10.25789/YMJ.2024.86.10

УДК 616.711.8-006.2-089

Описаны результаты лечения путем малоинвазивного способа лазерной облитерации эпителиально-копчикового хода (ЭКХ) под контролем УЗИ. Для лечения ЭКХ использован переносной компактный лазер длиной волны 1470 нм, обладающий выраженным saniрующим и коагулирующим действием. Использование тумесцентной муфты для уменьшения полости свищевого хода увеличивает площадь контакта тканей с рабочей поверхностью лазера, что позволяет однократно и радикально провести процедуру лазерной абляции полости без повторных вмешательств. Неинтенсивный болевой синдром, хороший косметический эффект, снижение сроков стационарного лечения и снижение сроков нетрудоспособности, малоинвазивность данной методики делают ее более перспективной в излечении ЭКХ.

**Ключевые слова:** эпителиального копчиковый ход, пилонидальная киста, способы оперативного лечения.

The results of treatment by a minimally invasive method of laser obliteration of the epithelial coccygeal passage (ECC) under ultrasound control are described. For the treatment of ECC, a portable compact laser with a wavelength of 1470 nm was used, which has a pronounced sanitizing and coagulating effect. The use of a tumescent coupling to reduce the cavity of the fistula increases the area of tissue contact with the working surface of the laser, which allows for a single and radical laser ablation procedure of the cavity without repeated interventions. Non-intensive pain syndrome, good cosmetic effect, reduction of hospital treatment and reduction of disability, minimally invasive nature of this technique make it more promising in the treatment of ECC.

**Keywords:** epithelial coccygeal tract, pilonidal cyst, methods of surgical treatment.

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России: **ЗУРНАДЖЬЯНЦ Виктор Ардовоздович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, [zurviktor@yandex.ru](mailto:zurviktor@yandex.ru), ORCID ID 0000-0002-1962-4636, **КЧИБЕКОВ Элдар Абдурагимович** – д.м.н., проф., [Eldar2376@mail.ru](mailto:Eldar2376@mail.ru), ORCID ID 0000-0002-1962-4636/0000-0001-9213-9541, **ДЖАБРАИЛОВ Рустам Алиевич** – ассистент кафедры, [rustam.dzhabrailov.9507@mail.ru](mailto:rustam.dzhabrailov.9507@mail.ru), ORCID ID 0009-0005-3696-9109.

Эпителиально-копчиковый ход (ЭКХ), эпителиально-копчиковая киста (ЭКК) располагается в подкожной жировой клетчатке в области межъягодичного пространства. Полость ЭКХ через свищевые ходы, как первичные и вторичные, сообщается с окружающей средой [1,5]. Попадание инфекции в первичные свищевые ходы вызывает воспаление ЭКХ и абсцедирование [2,

10]. Данное заболевание чаще всего развивается у молодых, работоспособных лиц мужского пола, возраст которых варьируется от 16 до 45 лет. Соотношение между мужчинами и женщинами составляет 4: 1 [5, 10]. По статистике заболеваемость ЭКХ достигает 2% от всей хирургической патологии [18]. При этом воспаление ЭКК достигает 15% от общего числа

хирургических гнойно-септических заболеваний [5, 8, 6]. Наиболее эффективным методом лечения данной патологии является оперативное.

А. Андерсон в середине 19 века впервые описал методику радикального иссечения ЭКК в пределах здоровых тканей в письме в «Бостонский медицинский журнал» [6]. Однако при иссечении кисты или ЭКХ формируется грубая и глубокая послеоперационная рана, в связи с чем не утихают споры хирургов по поводу закрытия раны. В свою очередь, это приводит к поиску новых способов хирургического лечения ЭКХ [10].

Все оперативные пособия при лечении ЭКК подразделяются на три основные группы: первая группа – открытые (с применением различных повязок и проведения вакуум-терапии путем вторичного натяжения послеоперационная рана регенерирует) [2]; вторая группа – закрытые: послеоперационная рана ушивается наглухо (с использованием узловых швов или швов по Донатти), частичное ушивание послеоперационной раны с применением различных методик пластики (по Каридакису или Баскому) [10,11,3]; третья группа – полуоткрытые: в полость послеоперационной раны устанавливается дренажная трубка или формируется дренирующий канал, после чего ушивается послеоперационная рана (иссечение эпителиально-копчикового хода с швами по Мошковичу) [6].

Один из способов лечения эпителиально-копчикового хода с использованием вакуумной терапии описывает Venderwald F.P. [11]. После иссечения свищевого хода накладывается сменная дренажная повязка и проводится круглосуточная вакуумная терапия с отрицательным давлением 125 мм рт. ст. в постоянном режиме. Смена повязки производится каждые двое суток. Курс вакуумной терапии длится от 4 до 9 недель. Вакуумную терапию прекращают после полной грануляции раны, а полное заживление раны происходит в течение 9-22 недель.

Заживление инфицированной послеоперационной раны занимает довольно-таки длительное время и, как следствие, после заживления формируется грубый послеоперационный рубец. Вследствие этого большинство хирургов при воспалении ЭКХ в острой фазе применяют методику двухэтапного оперативного лечения. При первом этапе проводится вскрытие абсцесса, далее производится санация полости абсцесса (закрывающиеся в ежедневных промываниях, в полость абсцесса

вводятся мази на водорастворимой основе). После проведения данных манипуляций воспалительный процесс купируется и больному проводится радикальное оперативное лечение [3, 11].

В России широко применяется методика марсупиализации и пластика раневого дефекта при помощи трансплантации кожного лоскута [4]. Метод марсупиализации впервые предложен L. Vuie в 1937 г., данная методика в дальнейшем неоднократно модифицировалась [16]. Одна из часто применяемых методик марсупиализации – иссечение ЭКК и дальнейшего ушивания послеоперационной раны швами по Мошковичу [6].

Встречаемость истинных рецидивов после радикального иссечения ЭКК, по мнению А.В. Кибальчича, составляет не более 6% [12], а 94% случаев являются ложными рецидивами, вызываемыми инфекционными осложнениями – попаданием волос в раневую полость, заживление которой осложняется развитием гнойного процесса. В основном ЭКХ рецидивирует в области межъягодичной складки по средней линии. Причиной рецидивов, по мнению многих авторов, является высокое положение ягодиц, глубокая межъягодичная складка, ожирение, а также густой волосистой покров данной области. Из-за обширной и глубокой послеоперационной раны и неравномерного заживления образуются полости, способствующие у 10-40 % пациентов развитию инфекции и формированию грубых послеоперационных рубцов [11,3].

В последнее время ведется поиск и разработка новых технологий с

применением различных физических факторов, влияющих на воспалительные процессы в крестцово-копчиковой области. Особое внимание в последние годы уделяется лазеротерапии, которая активно внедряется в лечение различных патологий. Это становится возможным, благодаря разработке высокоэнергетических лазеров, обеспечивающих доставку излучения непосредственно к патологическому очагу по гибким световодам, что позволяет активно использовать их для проведения внутритканевых и внутрисполостных лечебных манипуляций [5]. Однако при этих операциях не уменьшается полость свищевого хода, что в дальнейшем может привести к рецидиву.

Исходя из вышеизложенного, поиск наиболее эффективных методов оперативного лечения ЭКХ является актуальной проблемой как колопроктологии, так и хирургии в целом.

**Цель исследования:** улучшение результатов лечения пациентов с ЭКХ путем разработки и внедрения малоинвазивного способа лазерной облитерации эпителиально-копчикового хода.

**Материал и методы.** В работе описаны результаты лечения 52 пациентов с ЭКХ, которые находились в хирургическом отделении ЧУЗ КБ «РЖД-Медицина» г. Астрахани с 2021 по 2023 г. Возраст пациентов варьировал от 25 до 45 лет. Средний возраст пациентов составил 35 лет – трудоспособное население. Критерии включения больных в проводимое исследование: клинически и диагностически подтвержденный диагноз ЭКК, рецидив ЭКХ, наличие первичных и вторичных

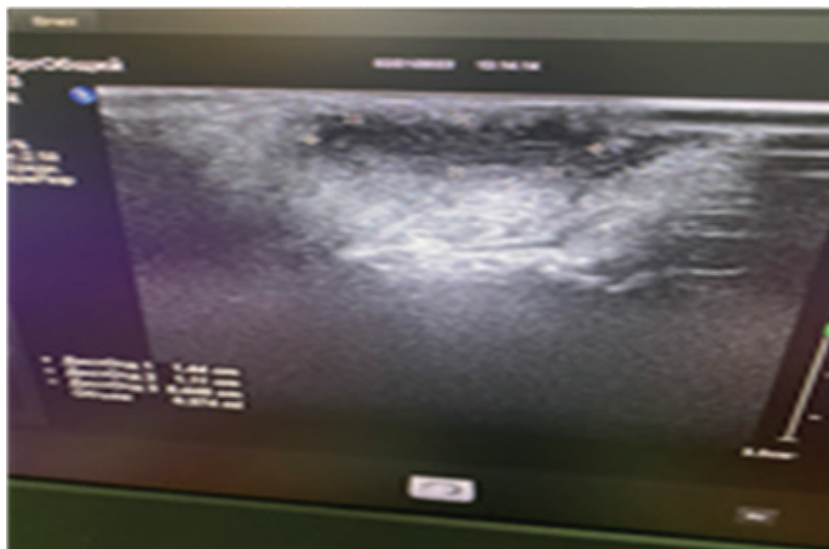


Рис. 1. Сонограмма эпителиального копчикового хода до операции



свищевых отверстий. В исследование не включались пациенты с абсцедированием ЭКХ.

Выраженный густой волосистой покров в копчиковой области наблюдался у 36 (69,2%), избыточный вес – у 16 (30,8%) пациентов. В процентном соотношении в исследовании принимали участие 49 (94,2%) мужчин и 3 (5,8 %) женщины.

Все пациенты были госпитализированы в плановом порядке. Перед госпитализацией больные обследованы амбулаторно с проведением общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови, коагулограммы, рентгенографии органов грудной клетки и анализа крови на гепатиты HbsAg и HCV. Больным выполнялось ультразвуковое исследование мягких тканей с целью исключения скрытых очагов воспаления, и определения размеров ЭКХ (рис.1). Всем исследуемым проводилась предоперационная подготовка, включающая бритье зоны оперативного вмешательства и предоперационная антибактериальная терапия. Критериями эффективности лечения служили: длительность операции, продолжительность болевого синдрома в послеоперационном периоде, выраженность болевого синдрома, которую мы определяли по 5-балльной Международной визуально-аналоговой шкале (ВАШ) боли; длительность госпитализации, сроки восстановления трудоспособности, частота рецидивов и удовлетворенность пациентов результатами операции, которые выявляли с помощью анкетирования.

Основные этапы предложенного нами малоинвазивного способа лечения эпителиально-копчикового хода (патент № 2767889 от 22.03.22) представлены ниже. Операция начинается с местной анестезии. После иссечения первичного свищевого отверстия пуговчатым зондом проводят ревизию свищевого хода с выведением контрапертуры в верхней точке свища (рис. 2). Затем ложкой Фолькмана обрабатывают и удаляют содержимое свищевого хода с грануляциями. Далее промывают полость раствором водного хлорексидина. Следующим этапом под контролем ультразвука с использованием тумесцентной (инфильтрационной) анестезии создают «муфту», уменьшающую полость свищевого хода (рис. 3). Далее коагулируют полость свищевого хода лазером в непрерывном режиме длиной волны 1470 нм, мощностью 9 Вт, со скоростью 1 мм/с.



Рис. 2. Ревизия свищевого хода пуговчатым зондом



Рис. 3. Создание «муфты», уменьшающей полость свищевого хода

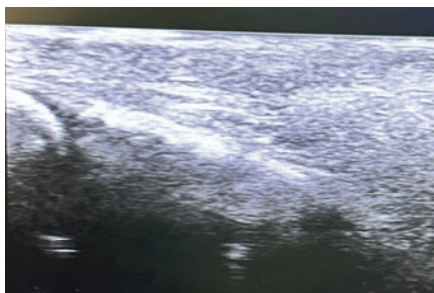


Рис. 4. Сонограмма межъягодичной области через год после операции



Рис. 5. Послеоперационная зона через 1 год после операции

**Результаты и обсуждение.** Длительность операции составила 10-12 мин, выраженность боли по шкале ВАШ была не более 2 баллов. У пациентов на 2-3 сутки снижалось напряжение и отек мягких тканей в зоне оперативного вмешательства, а свищи закрывались на 4-5 сутки. При ультра-

звуковым исследованием через 2 месяца на месте ЭКХ формировался соединительнотканый рубец. Средняя длительность стационарного лечения составила 3 суток. Восстановление трудоспособности отмечено на 5-6 сутки.

Из 52 больных рецидив возник у 2 (3,8 %) пациентов через 3 месяца после операции, который был связан с периодом освоения и внедрения данной методики, что потребовало повторной лазерной облитерации. Отдаленные результаты через год после операции изучены у 47 больных, рецидивов нет (рис. 4-5).

**Выводы.** Для лечения эпителиального копчикового хода использован переносной компактный лазер длиной волны 1470 нм. Лазерное излучение длиной волны 1470 нм в силу своих физических свойств обладает выраженным saniрующим и коагулирующим действием на эпителиальные копчиковые ходы.

Основным преимуществом предложенного метода является:

1) использование нами тумесцентной муфты для уменьшения полости свищевого хода увеличивает площадь контакта тканей с рабочей поверхностью лазера, что позволяет однократно и радикально провести процедуру лазерной абляции полости без повторных вмешательств;

2) данная методика может быть применена при всех формах ЭКХ, так как операция проводится непосредственно под контролем УЗИ, что исключает возможность оставления дополнительных или ложных ходов, кисти затеков.

3) неинтенсивный болевой синдром, хороший косметический эффект, снижение сроков стационарного лечения и снижение сроков нетрудоспособности, малоинвазивность данной методики делает ее более перспективной в излечении данной патологии.

## Литература

1. Быкова Н.Л. Хирургические методы лечения эпителиального копчикового хода // Modern Science. 2020. № 5-3. С. 435-439.
2. Вакuum-терапия в лечении эпителиального копчикового хода / М.Ф. Черкасов [и др.] // Колопроктология. 2016; (1):35-39.
3. Vacuum therapy in the treatment of epithelial coccygeal stroke. / M.F. Cherkasov [et al.] // Coloproctology. 2016; (1): 35-39.
3. Выбор метода хирургического лечения пилонидальной болезни без абсцедирования / Д.А. Хубезов [и др.] // Хирургия. 2019;8(2):24-31.



Choice of surgical treatment method of pilonidal disease without abscess formation. / D. A. Khubezov [et al.] // *Surgery*. 2019; 8(2):24-31.

4. Гулов М.К., Зубайдов Т.Н., Иброхимов Ю.Х. Совершенствование методов диагностики и хирургического лечения сложных форм эпителиального копчикового хода // *Вестник Авиценны*. 2016; 4 (69):5-16.

Gulov M.K., Zubaidov T.N., Ibrokhimov Yu.Kh. Improving diagnostic methods and surgical treatment of complex forms of the epithelial coccygeal duct // *Avicenna's Bulletin*. 2016; 4 (69):5-16.

5. Золотухин Д.С., Крочек И.В., Сергийко С.В. Лазерная термотерапия или иссечение – что предложить пациенту с эпителиальным копчиковым ходом? // *Пермский медицинский журнал*. 2020; 6.

Zolotukhin D.S., Krochek I.V., Sergiyko S.V. Laser thermotherapy or excision – what to offer a patient with epithelial coccygeal duct? // *Perm Medical Journal*. 2020; 6.

6. Коркмазов И.Х., Омарова А.М. Дифференцированный подход к лечению эпителиального копчикового хода // *Вестник научных конференций*. 2020; 12–1 (64): 75–78.

Korkmazov I.H., Omarova A.M. Differentiated approach to the treatment of pilonidal sinus. // *Bulletin of scientific conferences*. 2020; 12–1 (64): 75–78.

7. Личман Л.А., Каторкин С.Е., Андреев П.С. Результаты хирургического лечения пациентов с эпителиальной копчиковой кистой // *Врач-Аспирант*. 2017; 81(2):19-24.

Lichman L.A., Katorkin S.E., Andreev P.S. The

results of surgical treatment of patients with epithelial coccygeal cyst. // *Postgraduate Doctor*. 2017; 81(2): 19-24.

8. Магомедова З.К., Чернышова Е.В., Грошилин В.С. Преимущества и опыт практического использования способа хирургического лечения больных с рецидивами эпителиальных копчиковых ходов // *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2016; 2 : 98-105.

Magomedova Z.K., Chernyshova E.V., Groshilin V.S. Advantages and experience of practical use of the method of surgical treatment of patients with recurrent epithelial coccygeal passages // *Ulyanovsk Medical and Biological Journal*. 2016; 2 :98-105.

9. Нечай И.А., Мальцев Н.П., Павлов М.В. Оперативное лечение эпителиального копчикового хода // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020; 12: 99–104.

Nechay I.A., Maltsev N.P., Pavlov M.V. Surgical treatment of pilonidal sinus. // *Surgery. The magazine named after N.I. Pirogov*. 2020; 12: 99–104.

10. Оптимизированная хирургическая тактика в лечении эпителиального копчикового хода / С.Г. Брежнев [и др.] // *Колопроктология*. 2017; 3 (61): 18–19. Optimized surgical tactics in the treatment of pilonidal sinus. / S.G. Brezhnev. [et al.] // *Coloproctology*. 2017; 3 (61): 18–19.

11. Помазкин В.И. Анализ результатов лечения эпителиального копчикового хода при дифференцированном выборе операции // *Уральский медицинский журнал*. 2010; 4: 36-39. Pomazkin V.I. Analysis of the results of treat-

ment of the epithelial coccygeal tract with differentiated choice of surgery. // *Ural Medical Journal*. 2010; 4: 36-39.

12. Эпителиальный копчиковый ход. Методы хирургического лечения / О.В. Попков [и др.] // *Военная медицина*. 2017; 1:101–106.

Epithelial coccygeal tract. Methods of surgical treatment. / Popkov O.V.[et al.] // *Military medicine*. 2017; 1:101–106.

13. Anderson A.W. Hair extracted from an ulcer. // *Boston Medical and Surgical Journal* 847; 36: 74-76.

14. Bascom J. Pilonidal sinus: experience with the Karydak flap. // *Br J Surg*. 1998; 85: 874-877.

15. Bascom J. Pilonidals: Distilled wisdom. *Societaltaliana di Chirurgia*. // *ColoRettale* 2010; 25: 218-220.

16. Gecim IE, Goktug UU, Celasin H. Endoscopic Pilonidal Sinus Treatment Combined with Crystallized Phenol Application May Prevent Recurrence. // *Dis Colon Rectum*. 2017 Apr;60(4):405-407.

17. Karydak G.E. Easy and successful treatment of pilonidal sinus a fterex planation of its causative process. // *Aust NZJ Surg* 1992; 62: 385-389.6.

18. Pilonidal Sinus Disease: 10 Steps to Optimize Care. / C. Harris [et al.] // *Adv Skin Wound Care*. 2016 Oct;29(10):469-78.

19. The American society of colon and rectal surgeons' clinical practice guidelines for the management of pilonidal disease. / E. K. Johnson [et al.] // *Diseases of the Colon and Rectum*. 2019.

## ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ И ОБРАЗОВАНИЯ

Д.О. Иванов, В.И. Орел, Ю.В. Петренко, А.В. Ким,  
В.М. Середа, Н.А. Гурьева, В.И. Смирнова,  
Л.Л. Шарафутдинова, Т.И. Булдакова, А.Г. Кулев,  
А.К. Ушкац, З.А. Рослова, А.М. Каканов

## ВНЕШНИЙ АУДИТ КАК ИНСТРУМЕНТ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

DOI 10.25789/УМЖ.2024.86.11

УДК 614.253.83

По результатам проведенной экспертной оценки медицинских карт детей, получавших лечение в круглосуточном стационаре, выявлено: необоснованное нахождение в стационаре 75% пациентов в 2021 г. и 25% в 2022 г.; пересечение потоков больных с инфекционной и соматической патологией; записи в истории болезни не отражают полное представление о пациенте и динамике наблюдения; нет обоснования диагноза и назначений лекарственных препаратов; не указано время наблюдения, переводов и осмотра больных; при консультации другими специалистами отсутствуют их записи в истории пациента; отсутствуют обоснование и интерпретация инструментальных и лабораторных исследований и т.д. Выявленные проблемы должны учитываться при разработке организационных мероприятий по совершенствованию медицинской помощи детям в стационаре.

**Ключевые слова:** дети, детская больница, медицинская карта стационарного больного, экспертная оценка, чек-лист.

According to the results of the expert evaluation of the medical records of children treated in the round-the-clock hospital, it was revealed: 75% (2021) and 25% (2022) of patients were unreasonably hospitalized; the intersection of the flows of patients with infectious and somatic pathology; records in the medical history do not reflect a complete picture of the patient and the dynamics of observation; there is no justification diagnosis and prescriptions of medications; the time of observation, transfers and examination of patients is not specified; when consulting other specialists, their records in the patient's history are missing; there is no justification and interpretation of instrumental and laboratory studies, etc. The identified problems should be taken into account when developing organizational measures to improve medical care for children in the hospital.

**Keywords:** children, children's hospital, inpatient medical record, expert assessment, checklist.

Санкт-Петербургский ГПМУ МЗ России:

**ИВАНОВ Дмитрий Олегович** – д.м.н., проф., ректор, SPIN-код: 4437-9626; AuthorID: 187004; <https://orcid.org/0000-0002-0060-4168>, [spb@gpmu.org](mailto:spb@gpmu.org), **ОРЕЛ Василий Иванович** – д.м.н., проф., проректор, зав. кафедрой, SPIN-код: 8882-8738; AuthorID: 400791; <https://orcid.org/0000-0001-6098-3449>, **ПЕТРЕНКО Юрий Валентинович** – к.м.н., проректор, SPIN-код: 1644-1394; AuthorID: 407165; [orcid.org/0000-0002-86234574](https://orcid.org/0000-0002-86234574), **КИМ Андрей Вячеславович** – д.м.н., доцент, проф., SPIN-код: 3640-0781; AuthorID: 341746, [orcid.org/0000-0002-3423-5043](https://orcid.org/0000-0002-3423-5043), **СЕРЕДА Василий Михайлович** – д.м.н., проф., проф., SPIN-код: 3462-3753; AuthorID: 434059, [orcid.org/0000-0001-8593-8601](https://orcid.org/0000-0001-8593-8601), **ГУРЬЕВА Наталья Алексеевна** – к.м.н., доцент, SPIN-код: 8111-3775; AuthorID: 838319; [orcid.org/0000-0001-8827-3537](https://orcid.org/0000-0001-8827-3537), **СМИРНОВА Виктория Игоревна** – к.м.н., доцент, SPIN-код: 5742-3187; AuthorID: 1037260, [orcid.org/0000-0002-3741-3592](https://orcid.org/0000-0002-3741-3592), **ШАРАФУТДИНОВА Любовь Леонидовна** – к.м.н., доцент, SPIN-код: 2230-8341; AuthorID: 905229, [orcid.org/0000-0002-3478-6043](https://orcid.org/0000-0002-3478-6043), **БУЛДАКОВА Татьяна Игоревна** – к.м.н., доцент, SPIN-код: 2615-2714; AuthorID: 542528, **КУЛЕВ Андрей Геннадьевич** – к.м.н., доцент, SPIN-код: 2781-6561; AuthorID: 1022610, **УШКАЦ Александр Константинович** – к.м.н., доцент, AuthorID: 459064, [orcid.org/0009-0003-2120-6788](https://orcid.org/0009-0003-2120-6788), **РОСЛОВА Зинаида Аркадьевна** – к.м.н., ассист. кафедры, SPIN-код: 4804-8108; AuthorID: 838306; [orcid.org/0009-0001-4657-2982](https://orcid.org/0009-0001-4657-2982), **КАКАНОВ Александр Михайлович** – ассист. кафедры, SPIN-код: 5186-2944; AuthorID: 796031.

**Введение.** В ст. 4 Федерального закона № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» среди основных принципов охраны здоровья определен приоритет охраны здоровья детей [7]. В современных условиях медико-демографические показатели здоровья детского населения характеризуются низким уровнем рождаемости, высокими показателями заболеваемости, ранней хронизацией патологических процессов, увеличением с возрастом числа детей, отнесенных по результатам профилактических медицинских осмотров к 3-й группе здоровья. В связи с этим в организации детского здравоохранения повышение качества медицинской помощи детям приобретает первостепенное значение [3, 6].

Медицинская помощь, оказываемая в условиях стационара, является самым ресурсозатратным видом медицинской помощи. Поэтому необходимо контролировать обоснованность госпитализации и качество стационарной помощи. Рациональность использования ресурсов проводится путем экспертной оценки случаев лечения в стационаре. Руководствуясь полученными результатами, разрабатываются

мероприятия по повышению качества и доступности медицинской помощи детям при оптимальном использовании ресурсов [1, 2, 5, 8].

**Цель исследования** - проанализировать организацию стационарной медицинской помощи детям в одной из областных детских клинических больниц Северо-Западного федерального округа.

**Материалы и методы исследования.** Изучалась форма федерального статистического наблюдения N 30 "Сведения о медицинской организации". По разработанному с учетом клинических рекомендаций чек-листу проведена оценка медицинских карт пациентов, лечившихся в стационарных условиях в 2021 и 2022 гг. Выборка формировалась на основании приказа Министерства здравоохранения РФ от 19 марта 2021 г. № 231н «Об утверждении Порядка проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию застрахованным лицам, а также ее финансового обеспечения» и составила 3% от числа принятых к оплате случаев оказания медицинской помощи стационарно (n=820) [4].

В исследовании применялись методы: аналитический, статистический, экспертных оценок.

**Результаты и обсуждение.** В рамках организационно-методической деятельности по профилю «педиатрия» сотрудники Национального медицинского исследовательского центра Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (далее – НМИЦ) провели внешний аудит одной из областных детских клинических больниц Северо-Западного федерального округа.

Областная детская клиническая больница является многопрофильным учреждением здравоохранения, оказывающим детям медицинскую помощь всех уровней – первичную амбулаторную и стационарную, специализированную амбулаторную и стационарную, высокотехнологичную. Медицинская организация в круглосуточном режиме работает как больница скорой медицинской помощи по педиатрии, детской хирургии, травматологии. Осуществляется взаимодействие со всеми центральными районными больницами области, оказывая консультативную и выездную медицинскую помощь.

В 2022 г. кадровый состав больницы насчитывал 952 чел., в том числе 145 врачей, 358 средних медицинских работников. За два года снизился процент укомплектованности врачами по физическим лицам, при этом отмечалось увеличение укомплектованности по занятым должностям, как среди врачей, так и среди среднего медицинского персонала (табл. 1). Коэффициент совместительства среди врачей составил 1,7 в 2021 г. и 1,9 в 2022 г., среди средних медработников 1,1 и 1,2 соответственно.

Стационар имеет отделения круглосуточного пребывания, дневной стационар, круглосуточный травматологический пункт, консультативно-диагностическую поликлинику. В больнице функционирует 16 лечебных и 10 вспомогательных отделений разного

профиля, оказывающих стационарную помощь пациентам с периода новорожденности до 18-летнего возраста.

В структуру стационара круглосуточного пребывания входят:

- Инфекционно-боксованное отделение на 5 боксов, в котором развернуто 30 коек круглосуточного пребывания. Основные направления деятельности:

- госпитализация и лечение больных с подозрением на инфекционные заболевания или общей соматической патологией, имеющей в качестве сопутствующей инфекционное заболевание,

- лечение пациентов, имевших контакт с инфекционными больными,

- лечение диагностически неясных больных,

- лечение детей по социальным показаниям (из неблагополучных семей),

- лечение детей до 6 лет с острой вирусной инфекцией;

- Инфекционное отделение для грудных детей на 50 коек. Отделение является многопрофильным с инфекционным режимом. Осуществляется лечение всех нозологических форм у детей с рождения до 1,5 лет;

- Отделение патологии новорожденных и недоношенных детей №1 на 30 боксов: 20 одноместных и 10 двухместных. С 2012 г. отделение принимает детей с весом более 2000 г и сроком гестации более 34 недель (поздние недоношенные дети, не нуждающиеся в выхаживании в условиях кювеза), т.к. отделение оснащено всего одним кювезом;

- Отделение патологии новорожденных и недоношенных детей №2 (отделение недоношенных детей) на 35 коек круглосуточного пребывания и палаты материнского блока для матерей детей, находящихся в ОАиП №2. В структуре отделения 30 боксов совместного пребывания. В отделении функционирует 4 круглосуточных медицинских сестринских поста при нормативе 8 постов;

- Педиатрическое отделение №1 на 35 коек: 10 для больных с гастропатологией, 20 - с бронхолегочной патологией, 5 педиатрических коек. В отделении проходят лечение дети в возрасте от 1 года 6 мес. до 18 лет;

- Педиатрическое отделение №2 на 45 коек: 20 нефрологических, 5 кардиологических, 5 ревматологических, 15 эндокринологических. Дополнительно развернуты 4 койки дневного стационара: 1 нефрологическая, 1 ревматологическая, 2 эндокринологических;

- Дерматовенерологическое отделение на 12 коек: 10 - круглосуточного стационара и 2 - дневного стационара. В отделении 9 двухместных боксов, два бокса выделено для детей до года, два - для дневного стационара, имеется 5 резервных коек;

- Отделение анестезиологии и реанимации №1 на 12 коек преимущественно для детей старше 1 месяца жизни. Койки закреплены за профильными отделениями. Отдельно реанимационных коек нет!

- Отделение анестезиологии и реанимации №2 на 6 коек для новорожденных и недоношенных детей.

В 2021 г. в больнице получили лечение 13 544 ребенка, в 2022 г. – 14117 детей.

При анализе работы данных отделений были выявлены следующие проблемы:

- нарушена маршрутизация пациентов приемного покоя с пересечением потоков при поступлении плановых, экстренных и с респираторной патологией;

- нерационально использовались изоляционные (мельцеровские) боксы в период распространения новой коронавирусной инфекции;

- нарушена маршрутизация детей из инфекционно-боксового отделения (1-й этаж) с респираторной патологией в инфекционное отделение для детей грудного возраста (2-й этаж);

- в инфекционном отделении пересекались больные с инфекционной патологией и соматической;

- размещение детей неонатального возраста (без инфекционной патологии) в отделение с респираторной патологией;

- детям с инфекционной патологией помощь оказывалась врачами-педиатрами, так как в штате отсутствовали врачи-инфекционисты;

- оказывались медицинские услуги для взрослого населения при отсутствии лицензии;

- в холодильнике процедурного

Таблица 1

Укомплектованность штатных должностей областной детской клинической больницы, %

Должность	Укомплект-сть физич. лицами		Укомплект-сть занятыми должностями	
	2021 г.	2022 г.	2021 г.	2022 г.
Врач	57,4	53,0	97,4	98,8
Средний медицинский персонал	78,5	79,0	89,6	96,4

кабинета хранились биоматериалы от пациентов.

Для экспертной оценки случаев медицинской помощи в условиях областной детской клинической больницы были разработаны чек-листы с учетом действующих клинических рекомендаций. Оценка осуществлялась на основании изучения медицинских карт пациентов (табл. 2).

В 2021 г. при анализе медицинских карт стационарных больных обращают на себя внимание:

- при наличии информированного добровольного согласия не всегда прописаны виды медицинских манипуляций;
- дневниковые записи содержат неполное представление о пациенте и динамике наблюдения;
- отсутствует хронология в ведении истории болезни: указания вре-

мени наблюдения, переводов и осмотра больных;

- нет температурных листов, с динамикой после применения жаропонижающих средств;
- нет обоснований при проведении медицинских манипуляций, а также при назначении манипуляций, не входящих в стандарты оказания медицинской помощи;
- при наличии тяжелой сопутствующей патологии нет записи врача-консультанта, что не соответствует клиническим рекомендациям и стандартам;
- нет интерпретации инструментальных исследований;
- нет интерпретации лабораторного обследования;
- нет обоснования диагноза и обоснований при назначении лекарственных препаратов, что приводит к

несоблюдению клинических рекомендаций;

- в заключительный диагноз не полностью выставляется сопутствующая патология;

- обоснованность нахождения в стационаре составляла всего 25%.

Также было выявлено расхождение диагнозов по истории болезни и в выписном эпикризе (15%), в истории болезни не указывалась степень тяжести заболевания (22), отсутствовал расчет питания детей до 1 года (12), расчет инфузионной терапии (9), при наличии инфекционной патологии отсутствовало бактериологическое обследование (мокроты, мочи) на выявление возбудителя (14%).

В изучаемой больнице не до конца внедрен электронный документооборот, в частности отсутствует информа-

Таблица 2

Сравнительный анализ результатов проверки медицинских карт стационарного больного по чек-листам в 2021 и 2022 гг.

№	Признак	% или балл (от 0 до 20)	
		2021	2022
1	Обоснованность нахождения в стационаре (% ко всем проверенным историям болезни)	25	75
2	Наличие информированного согласия со стороны родителей или опекуна (% ко всем проверенным историям болезни)	100	100
3	Наличие обоснования диагнозов (% ко всем проверенным историям болезни)	60	100
4	Качество обоснования диагноза (кол-во баллов на каждые 10 проверенных историй болезней)	10	16
5	Наличие данных анамнеза болезни и жизни (% ко всем проверенным историям болезней)	60	100
6	Неполный сбор анамнеза (кол-во баллов на каждые 10 проверенных историй болезней)	8	14
7	Наличие плана лечения и обследования пациентов в осмотре зав. отделением (% ко всем проверенным историям болезней)	100	100
8	Наличие плана лечения и обследования в динамике наблюдения (% ко всем проверенным историям болезней)	30	80
9	Качество заполнения планов лечения и обследования (кол-во баллов на каждые 10 проверенных историй болезней)	10	16
10	Наличие обоснования медикаментозных назначений (% ко всем проверенным историям болезней)	65	85
11	Качество обоснования медикаментозных назначений (кол-во баллов на каждые 10 проверенных историй болезней)	0	10
12	Наличие протокола ВК по препаратам, не входящим в ЖНВЛП (% ко всем историям болезни, где применялись препараты)	100	100
13	Наличие полипрагмазии (% ко всем проверенным историям болезней)	0	0
14	Соответствие клиническим рекомендациям и протоколам (% ко всем проверенным историям болезней)	100	100
15	Качество применения клинических рекомендаций (обследование и лечение) (кол-во баллов на каждые 10 проверенных историй болезней)	12	20
16	Наличие оценки результатов лабораторных исследований (% ко всем проверенным историям болезней)	85	100
17	Качество оценки лабораторных исследований (кол-во баллов на каждые 10 проверенных историй болезней)	12	18
18	Нет осмотров, при необходимости, других специалистов (ФТЛ, инфекционист, нефролог, ЛОР и т.д.)	20	8
19	Перед анестезиологическим пособием нет осмотра анестезиолога (% ко всем ИБ, где применялась анестезия)	0	0
20	Неврологический статус в норме, без осмотра невролога (% ко всем ИБ, где требовался невропатолог)	0	0



ционная система по ведению истории болезни пациента.

По результатам аудита 2021 г. администрации детской областной клинической больницы было рекомендовано:

- провести занятия по выполнению клинических протоколов, рекомендаций и стандартов оказания медицинской помощи с позиции обоснованности госпитализации в круглосуточный стационар;
  - усилить работу в системе контроля качества за заполнением первичной медицинской документации;
  - продумать маршрутизацию пациентов, в частности рассмотреть варианты вывода инфекционных больных в отдельное здание больницы;
  - унифицировать первичную документацию (медицинскую карту стационарного больного) для всех отделений стационара;
  - провести обучение врачебного персонала по дополнительным образовательным программам с целью повышения квалификации;
  - обучить по программе профессиональной переподготовки специалистов по направлению «инфекционные болезни»;
  - усилить и реализовать контроль за соблюдением клинических рекомендаций;
  - совершенствовать медицинскую информационную систему, ввести в работу электронные истории болезни;
  - до введения электронной истории болезней создать шаблоны для записей динамического наблюдения за стационарным пациентом, консультаций врачей-специалистов, ведущих отделениями, температурного листа и т.д.;
  - дооснастить больницы необходимым медицинским оборудованием;
  - укомплектовать штатные должности специалистами врачебного и сестринского персонала.
- Повторно проведенный аудит специалистами НМИЦ в 2022 г. показал

эффективность внедрения рекомендованных мероприятий. Так, доля обоснованно госпитализированных в круглосуточный стационар увеличилась в 3 раза до 75%, во всех проверенных картах имелось обоснование диагноза (60% в 2021 г.), полноценный анамнез болезни и жизни (60% в 2021 г.), оценка результатов лабораторных исследований (85% в 2021 г.). В 2,7 раза выросла доля историй болезней, содержащих план лечения и обследования в динамике наблюдения (80% в 2022 г.; 30% в 2021 г.). В 2,5 раза сократилось количество историй, не имевших записи консультаций при осмотрах другими специалистами (20% в 2021 г.; 8% в 2022 г.). Наличие обоснования медикаментозных назначений имелось в 85% историй болезней против 65% в 2021 г. (табл. 2).

**Заключение.** Для совершенствования организации медицинской помощи детскому населению в условиях областной клинической больницы целесообразно проведение как внутреннего, так и внешнего аудита, с целью объективной оценки сложившейся ситуации в больнице и выявления приоритетных проблем. На основании полученных результатов внешние аудиторы разрабатывают рекомендации, на основании которых со стороны администрации больницы принимаются управленческие решения, внедряемые в деятельность медицинской организации и подлежащие контролю в динамике в плане их эффективности.

## Литература

1. Бездольная Т.Ю., Малахова Т.Ю. Оценка эффективности аудиторских проверок в условиях цифровизации аудита // Вестн. Ин-та дружбы народов Кавказа (Теория экономики и управления народным хозяйством). Экономич. науки. 2019. № 1(49). С. 20.
2. Bezdolnaya T.Yu., Malakhova T.Yu. Assessment of the effectiveness of audits in the conditions of digitalization of audit // Bulletin of the Institute of Friendship of the Peoples of the Caucasus (Theory of economics and management of the national economy). Economic sciences. 2019. No. 1(49). P. 20.
3. Власова О.В. Оценка направлений опти-

мизации управленческой и финансовой деятельности системы здравоохранения региона // Карельский научн. ж-л. 2018. Т. 7, № 1 (22). С. 108-111.

Vlasova O.V. Evaluation of the directions of optimization of managerial and financial activities of the healthcare system of the region // Karelian Scientific Journal. 2018. Vol. 7, No. 1 (22). P. 108-111.

3. Иванов Д.О., Орел В.И., Антипов М.С. Современные проблемы организации медицинской помощи детям на муниципальном уровне (на примере городского округа Балашиха) // Медицина и организация здравоохранения. 2022. Т. 7, № 1. С. 4-14. DOI: 10.56871/6226.2022.24.80.001

Ivanov D.O., Orel V.I., Antipov M.S. Modern problems of organizing medical care for children at the municipal level (on the example of the Balashikha city district) // Medicine and healthcare organization. 2022. Vol. 7, No. 1. P. 4-14.

4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19 марта 2021 г. №231н «Об утверждении Порядка проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию застрахованным лицам, а также ее финансового обеспечения».

Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 231n dated March 19, 2021 "On Approval of the Procedure for Monitoring the Volume, Timing, Quality and Conditions of Providing medical care for Compulsory Medical insurance to Insured Persons, as well as its financial support"

5. Результаты медико-экономических экспертиз и экспертиз качества медицинской помощи как критерий эффективности работы многопрофильного стационара / Бурова К.А. [и др.] // Проблемы городского здравоохранения. СПб., 2023. Вып. 28. С. 168-172

Results of medical and economic examinations and examinations of the quality of medical care as a criterion for the effectiveness of a multidisciplinary hospital / Burova K.A. [et al.] // Problems of urban healthcare. SPb., 2023. Issue 28. P. 168-172

6. Служба охраны матери и ребенка Санкт-Петербурга в 2021 году / Иванов Д.О. [и др.] СПб.: Изд-во СПбГПМУ. 2022. 240 с.

The Mother and Child Protection Service of St. Petersburg in 2021 / Ivanov D.O. [et al.] St. Petersburg: Publishing House of St. Petersburg State Medical University. 2022. 240 p.

7. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Federal Law No. 323-FZ of 21.11.2011 "On the Basics of public health protection in the Russian Federation".

8. Экспертиза в медицинской практике / Орел В.И. [и др.] Санкт-Петербург: СпецЛит, 2017. 535 с.

Expertise in medical practice / Orel V.I. [et al.] Saint Petersburg: SpecLit, 2017. 535 p.

## ГИГИЕНА, САНИТАРИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

К.Г. Старкова, О.В. Долгих, В.Б. Алексеев, О.А. Казакова,  
Т.А. Легостаева

## РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА *GSTP1 Ile105Val* В РАЗВИТИИ АЛЛЕРГОПАТОЛОГИИ У ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ИНДУСТРИ- АЛЬНОГО ЦЕНТРА ЗАПАДНОГО УРАЛА

DOI 10.25789/YMJ.2024.86.12

УДК 613.6:502.3:616.097

Изучена роль полиморфизма *Ile105Val* гена *GSTP1* (rs1695) в развитии аллергопатологии и его связь с особенностями формирования иммунного профиля у детского населения индустриального центра Западного Урала. Установлено, что аллель А и генотип АА полиморфного варианта *Ile105Val* гена *GSTP1* у детей с аллергопатологией выступают маркерами чувствительности, ассоциированными с формированием аллергии, статистически значимым повышением IgE общего, эозинофилов крови и противовоспалительного цитокина IL-4, и могут рассматриваться в качестве перспективных индикаторов патофизиологических состояний, ассоциированных с риском развития atopических процессов (аллергопатологии) у детей, проживающих на Западном Урале.

**Ключевые слова:** генетический полиморфизм, ген *GSTP1*, иммуноглобулин Е, эозинофилы, IL-4.

The role of the *Ile105Val* polymorphism of the *GSTP1* gene (rs1695) in the development of allergopathology and its relationship with the features of the formation of the immune profile in the children's population of the industrial center of the Western Urals has been studied. It was found that the A allele and the AA genotype of the polymorphic variant *Ile105Val* of the *GSTP1* gene in children with allergopathology act as sensitivity markers associated with the formation of allergies, a statistically significant increase in total IgE, blood eosinophils and anti-inflammatory cytokine IL-4, and can be considered as promising indicators of pathophysiological conditions associated with the risk of developing atopical processes (allergopathology) for children living in the Western Urals.

**Keywords:** genetic polymorphism, *GSTP1* gene, immunoglobulin E, eosinophils, IL-4.

**Введение.** Распространенность аллергических заболеваний, включая астму, atopический дерматит, аллергический ринит, конъюнктивит, хронический риносинусит и пищевую аллергию, составляет более 40% населения в промышленно развитых странах и постоянно увеличивается в развивающихся странах, снижая качество жизни людей. Значительный рост числа случаев аллергии объясняется такими факторами, как загрязнение окружающей среды, изменение климата, сокращение биоразнообразия, урбанизация, изменение образа жизни и пищевых привычек. Вариабельность чувствительности населения к неблагоприятному влиянию химических веществ связана с уровнем и продолжитель-

ностью воздействия, которые существенно зависят не только от развития промышленности и характера производства, но и географических особенностей и метеорологических условий региона, а также с сопутствующими заболеваниями, периодом жизни и генетической предрасположенностью к воздействию ксенобиотиков [5, 6].

Способность к метаболизму ксенобиотиков определяется уровнем активности ферментных систем биотрансформации, который зависит от пола, возраста и генетических особенностей организма. Глутатион-S-трансферазы (GST) относятся к мультигенному семейству ферментов, обеспечивающих метаболизм широкого спектра экзогенных и эндогенных электрофильных соединений, с высокой степенью полиморфности генов, определяющей индивидуальный уровень ферментативной активности. Все ткани человека экспрессируют GST, но каждая ткань имеет уникальный профиль экспрессии. Исследования показывают доминирование *GSTP1* (π класс) в дыхательных путях, его роль в антиоксидантной защите и ассоциации полиморфизма данного изофермента с развитием аллергического воспаления [3, 16].

**Цель исследования:** исследовать роль полиморфизма *Ile105Val* гена *GSTP1* (rs1695) в развитии аллергопа-

тологии и его связь с особенностями формирования иммунного профиля у детского населения промышленного центра Западного Урала.

**Материалы и методы.** Обследовали детское население школьного возраста крупного промышленного центра Пермского края, в группу наблюдения вошли 34 ребенка с аллергопатологией: аллергический ринит, аллергический контактный дерматит, atopический дерматит, астма с преобладанием аллергического компонента. В группу сравнения вошли 37 детей, относительно здоровые. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, этнической принадлежности ( $p>0,05$ ). Все законные представители обследованных детей подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Количественные показатели лейкоцитарных фракций исследовали на гематологическом анализаторе «Drew-3» (США). Содержание общего IgE, интерлейкинов (IL-6, IL-4, IL-10), фактора некроза опухолей (TNFα), интерферона-гамма (IFNγ) определяли коммерческими тест-системами (Вектор-Бест, Хема, Россия) иммуноферментным методом на анализаторе «Elx808IU» (BioTek, США). ДНК для генетического анализа выделяли сорбентным методом. Полиморфизм глутатион-S-трансферазы *Ile105Val*

ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», Пермь: **СТАРКОВА Ксения Геннадьевна** – к.б.н., зав. лаб., skg@fcrisk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5162-9234>, **ДОЛГИХ Олег Владимирович** – д.м.н., проф., зав. отделом, oleg@fcrisk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4860-3145>, **АЛЕКСЕЕВ Вадим Борисович** – д.м.н., директор, root@fcrisk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5850-7232>, **КАЗАКОВА Ольга Алексеевна** – к.б.н., зав. лаб., chakina2011@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0114-3930>, **ЛЕГОСТАЕВА Татьяна Андреевна** – врач, ms.legota@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1368-9703>.

гена *GSTP1* (rs1695) изучали методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на термоциклере CFX96 (Bio-Rad, США) с применением наборов «SNP-скрин» (Синтол, Россия).

Собранные данные анализировали в программном обеспечении «Statistica 10.0» (Statsoft, США). Результаты представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ( $M \pm m$ ) или частоты (%). При отсутствии нормального распределения использовали нормализующую  $\log$ -трансформацию. Статистическую значимость различий между группами по количественным признакам определяли по  $t$ -критерию Стьюдента, качественные переменные сравнивали по критерию хи-квадрат ( $\chi^2$ ), различия считали значимыми при уровне  $p < 0,05$ . Данные генетического анализа обрабатывали в программе «Ген Эксперт», частоты генотипов рассчитывали по равновесию Харди-Вайнберга. Данные частот аллелей анализировали методом логистического регрессионного анализа с расчетом отношения шансов OR (odds ratio) и относительного риска RR (relative risk) и 95% доверительного интервала (95% CI).

**Результаты и обсуждение.** Выявленные особенности иммунного профиля детей в группе с аллергопатологией (табл. 1) указывают на характерные изменения клеточных показателей с возрастом количества эозинофилов крови в 1,5 раза и эозинофильно-лимфоцитарного индекса в 1,8 раза относительно группы сравнения ( $p=0,012-0,037$ ), при этом референтный диапазон по данному показателю был превышен у 97,1% исследованных проб. Уровень общей сенсибилизации по содержанию IgE общего значительно превышал показатели сравнения, в среднем в 4,7 раза ( $p=0,005$ ). Сывороточные уровни цитокиновых медиаторов также статистически значимо возрастали относительно уровней группы сравнения по содержанию IL-10 в 1,3 раза и IL-4 и INFgamma в 1,8 раза ( $p=0,008-0,038$ ).

Проведенный генетический анализ полиморфизма *Ile105Val* гена *GSTP1* (табл. 2) выявил повышенную в 2,0 раза частоту встречаемости гомозиготного генотипа AA в группе обследованных детей с аллергопатологией относительно группы сравнения (аддитивная модель:  $p=0,01$ ). При этом носительство аллеля A может рассматриваться в качестве маркера чувствительности, ассоциированного с развитием атопических заболеваний

Таблица 1

#### Базовые и иммунные показатели у обследованных детей с аллергическими заболеваниями

Показатель	Группа наблюдения	Группа сравнения	Статистическая значимость различий
Возраст, лет	11,41±0,59	11,26±0,32	0,838
Пол, девочки/мальчики, %	61,8/38,2	62,2/37,8	1,000
IgE общий, МЕ/см <sup>3</sup>	201,99±108,63	43,27±18,27	0,005
Эозинофилы, %	4,18±1,20	2,70±0,67	0,037
Эозинофильно-лимфоцитарный индекс	0,105±0,033	0,059±0,014	0,012
IL-10, пг/см <sup>3</sup>	3,60±0,62	2,78±0,47	0,038
IL-4, пг/см <sup>3</sup>	1,70±0,54	0,92±0,20	0,008
IL-6, пг/см <sup>3</sup>	2,23±1,05	1,49±0,25	0,167
INFgamma, пг/см <sup>3</sup>	1,82±0,56	1,02±0,22	0,009
TNFalpha, пг/см <sup>3</sup>	2,09±0,64	1,55±0,26	0,122

Таблица 2

#### Результаты исследования полиморфизма *Ile105Val* гена *GSTP1* у детей с аллергопатологией

Генотип, аллель	Группа наблюдения, %	Группа сравнения, %	p	OR (95% CI)
<i>Мультипликативная модель (тест хи-квадрат)</i>				
A	73,5	54,1	0,02	2,36 (1,16-4,79)
G	26,5	45,9		0,42 (0,21-0,86)
<i>Аддитивная модель (тест Кокрана-Армитажа для линейных трендов)</i>				
AA	52,9	27,0	0,01	3,04 (1,13-8,17)
AG	41,2	54,1		0,60 (0,23-1,52)
GG	5,9	18,9		0,27 (0,05-1,39)

(OR=2,36; 95% CI=1,16-4,79), в то время как аллель G, вероятно, выполняет протективную функцию (OR=0,33; 95% CI=0,12-0,89). Распределение частот аллелей и генотипов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ( $\chi^2=0,02-0,22$ ;  $p=0,64-0,88$ ). Расчет относительного риска показал возрастание вероятности развития аллергических нарушений здоровья в 1,7 раза

у обладателей аллеля A по сравнению с носителями варианта G в обследованной группе (RR=1,61; 95% CI=1,06-2,44).

Исследование маркеров гиперчувствительности у детей с аллергопатологией, ассоциированных с носительством полиморфного варианта *Ile105Val* гена *GSTP1* (табл. 3), определило значительно более высокие

Таблица 3

#### Особенности индикаторных показателей гиперчувствительности у детей с аллергопатологией, ассоциированные с полиморфизмом *Ile105Val* гена *GSTP1*(rs1695)

Показатель	Генотип		Статистическая значимость различий
	AA	AG+GG	
IgE общий, МЕ/см <sup>3</sup>	320,04±193,40	69,17±39,57	0,013
IgE общий >100,0 МЕ/см <sup>3</sup>	61,1%	25,0%	0,045
Эозинофилы, %	5,33±2,12	2,88±0,70	0,031
Эозинофилы >3,0 %	55,6%	18,8%	0,039



уровни концентрации IgE общего и относительного содержания эозинофилов крови, повышенные у обладателей генотипа AA в 4,6 и 1,9 раза соответственно относительно носителей гетерозиготного AG и вариантного гомозиготного GG генотипов ( $p=0,013-0,031$ ). Доля проб, превышающих референтный показатель, у носителей AA генотипа была значительно выше, в среднем в 2,4 раза по IgE общему и в 3,0 раза по содержанию эозинофилов крови (61,1% и 55,6% соответственно) ( $p=0,039-0,045$ ).

Аллергические заболевания опосредованы специфическим воздействием средовых факторов и нарушением баланса врожденных и адаптивных иммунных реакций с развитием патологического аллергического воспалительного процесса [4]. Считается, что изменения окружающей среды, ассоциированные, прежде всего, с повышением уровня химической контаминации, являются ведущим фактором быстрого распространения и прогрессирования аллергопатологии [15]. Многие средовые химические факторы проявляют окислительные свойства, способствуя активации процессов свободнорадикального окисления и развитию окислительного стресса, что в свою очередь ускоряет прогрессирование аллергии через регуляцию сигнальных путей (NF- $\kappa$ B) и активацию продукции провоспалительных медиаторов (IL-6, IL-1, TNF), повышая экспрессию соответствующих генов даже при очень низком уровне воздействия [13, 14].

GSTP1 является основным ферментом данной группы в эпителии легких, на который приходится до 90% активности, поэтому генетический полиморфизм кодирующей последовательности GSTP1 имеет решающее значение в реализации антиоксидантной защиты и детоксикации аэрогенных химических соединений. Ген GSTP1 картирован на 11q13.2 хромосоме и состоит из семи экзонов и шести интронов. Полиморфизм Ile105Val гена GSTP1 (rs1695) расположен в кодирующей области вблизи лиганд-связывающего сайта, при котором аденин (A) заменяется на гуанин (G) в 313 положении 5 экзона (313A>G), что приводит к замещению аминокислоты изолейцина (Ile) на валин (Val) в 105 кодоне и изменению физико-химических свойств и вторичной структуры белка, модификации каталитической активности фермента [17].

Исследования показывают связь полиморфизма Ile105Val гена GSTP1 с повышенным риском снижения ле-

гочной функции, астмы и аллергии в результате воздействия выхлопных газов и промышленных загрязнителей, причем варианты генотипы склонны к более раннему развитию симптомов и более тяжелому течению различных форм аллергопатологии [1, 9]. В то же время данные, касающиеся отдельных полиморфных вариантов Ile105Val GSTP1, достаточно противоречивы ввиду различий в дизайне исследований, уровне воздействия, по полу, возрасту и этнической принадлежности участников. Различные полиморфные варианты GSTP1 могут существенно отличаться уровнем экспрессии, изменением каталитической активности фермента или специфичности к субстрату, а также зависят от уровня экспозиции токсикантов [7, 18]. Например, Val-вариант фермента GSTP1 проявляет большую каталитическую активность в отношении диолэпоксидов полициклических ароматических соединений и меньшую в отношении 1-хлор-2,4-динитробензола по сравнению с Ile-вариантом. Следует учитывать такие факторы, как возможность межгенных взаимодействий с другими компонентами системы антиоксидантной защиты (другие генотипы GST или NQO1) или внешнесредовыми факторами. Показано, что защитные эффекты генотипов GSTP1 в отношении негативного влияния дизельных выхлопных газов, наблюдавшиеся при меньших уровнях и вариантах воздействия, могут быть отменены, когда дети подвергаются множественным стрессовым воздействиям факторов среды в раннем возрасте [10]. Существующая несогласованность результатов исследований, таким образом, может объясняться варьированием активности фермента в отношении различных загрязнителей и зависит от конкретных условий среды обитания или методологии исследования.

Следует отметить ряд научных работ, которые согласуются с полученными нами результатами и указывают на возможную протективную роль аллеля G (Val) и снижение частоты генотипа GG у пациентов с атопией [2]. Сообщается о повышенном риске развития астмы у детей в случае носительства IleIle (AA) генотипа в районах как с высоким, так и низким уровнем загрязнения воздуха [11]. Исследования контролируемого воздействия на человека, изучающие влияние полиморфизма GSTP1 на связь между воздействием загрязнения воздуха выхлопными газами и респира-

торными заболеваниями и аллергией, также показали усиление аллергического воспаления, повышенный уровень IgE и гистамина у носителей AA генотипа [12].

Современный подход к пациентам с аллергическими заболеваниями должен сочетать точную диагностику и персонализированное лечение, новые разработки в области прецизионной медицины, фенотипирования и эндотипирования заболеваний, а также идентификацию и применение надежных биомаркеров, включая определение индивидуальной генетической вариативности в условиях воздействия вредных факторов производства и окружающей среды [8]. Полученные в настоящем исследовании результаты требуют дальнейшего изучения ввиду ограниченного объема выборки с учетом возможных генных и генно-средовых взаимодействий и популяционных особенностей обследованной группы.

**Заключение.** Проведенное исследование ассоциации генетического полиморфизма Ile105Val гена GSTP1 с развитием аллергопатологии у детей показало смещение вектора иммунной регуляции в направлении Th2-воспалительных ответов - повышение продукции IgE общего, количества эозинофилов крови и IL-4 ( $p=0,005-0,037$ ). Выявленные сдвиги иммунных показателей у детей с аллергопатологией достоверно сопряжены с индивидуальной генетической вариативностью Ile105Val гена GSTP1, аллель A которого выступает маркером чувствительности (OR=2,36; 95% CI=1,16-4,79) и риска формирования аллергии (RR=1,61; 95% CI=1,06-2,44) и может рассматриваться в качестве перспективного прогностического критерия, маркера индивидуального риска развития атопических процессов у детей на промышленно развитых территориях географической зоны Западного Урала.

## Литература

1. Амромина А.М., Ситников И.А., Шаихова Д.Р. Взаимосвязь полиморфных вариантов генов GSTM1, GSTT1, GSTP1 с риском развития заболеваний (обзор литературы) // Гигиена и санитария. 2021. Vol. 100(12). P. 1385-1390. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-12-1385-1390>

Amromina A.M., Sitnikov I.A., Shaikhova D.R. The relationship of polymorphic variants of genes GSTM1, GSTT1, GSTP1 with the risk of developing diseases (literature review) // Hygiene and Sanitation. 2021. No 100(12). P. 1385-1390. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-12-1385-1390>



2. Молекулярно-генетические аспекты риска здоровью во взаимосвязи с неблагоприятными условиями окружающей среды и питанием (систематический обзор) / Т.В. Мажаева [и др.] // *Анализ риска здоровью*. 2022. № 4. С. 186-197. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2022.4.18>

Molecular and genetic aspects of health risks and their association with adverse environmental conditions and diets (systemic review) / Mazhaeva T.V., et al. // *Health Risk Analysis*. 2022. No 4. P.186-197. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2022.4.18>

3. Роль генов биотрансформации ксенобиотиков семейства глутатион-S-трансфераз (GSTs) в формировании предрасположенности к заболеваниям бронхолегочной системы (обзор литературы) / Е.В. Книжникова [и др.] // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2020. № 75. С. 115-125. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-75-115-125>

Polymorphisms of xenobiotic biotransformation genes of the glutathione-S-transferase family (GSTs). Review / Knizhnikova E.V., et al. // *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2020. No 75. P. 115-125. <http://dx.doi.org/10.36604/1998-5029-2020-75-115-125>

4. Симбирцев А.С. Цитокины в иммунопатогенезе аллергии // *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021. № 5(1). С. 32-37. <http://dx.doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-1-32-37>

Simbircev A.S. Cytokines and their role in immune pathogenesis of allergy // *Russian Medical Inquiry*. 2021. No 5(1). P. 32-37. <http://dx.doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-1-32-37>

5. Advances and highlights in biomarkers of allergic diseases / Ogulur I., et al. // *Allergy*. 2021. Vol. 76(12). P. 3659-3686. <http://dx.doi.org/doi:10.1111/all.15089>

6. Asia Pacific Association of Allergy Asthma and Clinical Immunology White Paper 2020 on climate change, air pollution and biodiversity in Asia-Pacific and impact on allergic diseases / Pawankar R. [et al.] // *Asia Pac. Allergy*. 2020. Vol. 10(1): e11. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2020.10.e11>

7. Basharat Z., Yasmin A. Energy landscape of a GSTP1 polymorph linked with cytological function decay in response to chemical stressors // *Gene*. 2017. Vol. 609. P. 19-27. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.01.034>

8. Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma / Breiteneder H. [et al.] // *Allergy*. 2020. Vol. 75(12). P. 3039-3068. <https://doi.org/10.1111/all.14582>

9. Dai X., Dharmage S.C., Lodge C.J. Interactions between glutathione S-transferase genes and household air pollution on asthma and lung function // *Front. Mol. Biosci*. 2022. Vol. 9: 955193. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.955193>

10. Do glutathione S-transferase genes modify the link between indoor air pollution and asthma, allergies, and lung function? A systematic review / Dai X. [et al.] // *Curr. Allergy Asthma Rep*. 2018. Vol. 18: 20. <https://doi.org/10.1007/s11882-018-0771-0>

11. Do variants in GSTs modify the association between traffic air pollution and asthma in adolescence? / Bowatte G. [et al.] // *Int. J. Mol. Sci*.

2016. Vol. 17(4): 485. <https://doi.org/10.3390/ijms17040485>

12. Interactions of GST polymorphisms in air pollution exposure and respiratory diseases and allergies / Bowatte G. [et al.] // *Curr. Allergy Asthma Rep*. 2016. Vol. 16(12): 85. <https://doi.org/10.1007/s11882-016-0664-z>

13. Kelchtermans J., Hakonarson H. The role of gene-air ambient air pollution interactions in paediatric asthma // *Eur. Respir. Rev*. 2022. Vol. 31: 220094. <https://doi.org/10.1183/16000617.0094-2022>

14. Oxidative stress is associated with atopic indices in relation to childhood rhinitis and asthma / Wei Choo C. Y. [et al.] // *J. Microbiol. Immunol. Infect*. 2021. Vol. 54(3). P. 466-473. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.01.009>

15. Takano H., Inoue K.I. Environmental pollution and allergies // *J. Toxicol. Pathol*. 2017. Vol. 30(3). P. 193-199. <https://doi.org/10.1293/tox.2017-0028>

16. The multifaceted role of glutathione S-transferases in health and disease / Mazari A.M.A., et al. // *Biomolecules*. 2023. Vol. 13(4): 688. <https://doi.org/10.3390/biom13040688>

17. The relevance analysis of GSTP1 rs1695 and lung cancer in the Chinese Han population / Xiao J. [et al.] // *Int. J. Biol. Markers*. 2021. Vol. 36(3). P. 48-54. <https://doi.org/10.1177/17246008211039236>

18. Zarth A.T., Murphy S.E., Hecht S.S. Benzene oxide is a substrate for glutathione S-transferases // *Chem. Biol. Interact*. 2015. Vol. 242. P. 390-395. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.11.005>

## С.Н. Ионов, И.С. Закарян, А.Д. Салимгареев, Е.Р. Кузьмина ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КОРИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, СОПРЕДЕЛЬНЫХ И ЗАРУБЕЖНЫХ ГОСУДАРСТВАХ

DOI 10.25789/YMJ.2024.86.13

УДК 616. 972

В данной статье проанализированы результаты статистических исследований эпидемиологической распространенности коревой инфекции в России, сопредельных и зарубежных государствах за период с 2017 по 2023 г. Проведена сравнительная характеристика заболеваемости кори в Российской Федерации, Украине, Грузии, Казахстане, США. Показано влияние результатов иммунизации на заболеваемость. Определены возрастающие риски вспышек заболеваемости, связанные с миграциями и процессами импорта при завозе возбудителя коревой инфекции.

Рассмотрены причины отсутствия вакцинопрофилактики против кори среди всего населения. Предоставлены данные по охвату вакцинации в РФ. Выявлены общественные группы населения менее устойчивые к вспышкам заболевания из-за отсутствия иммунизации. Отражены все риски и возможные осложнения вследствие высокой заболеваемости среди всего населения. Отмечено влияние ограничительных мероприятий, связанных с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией по COVID-19. Представлена связь введенных ограничительных мер, связанных с новой коронавирусной инфекцией, и снижением вспышек кори в разных странах, а также общей заболеваемостью. Показана важность профилактики среди детей и взрослых, а также значимость своевременного выявления новых вспышек инфекции кори.

**Ключевые слова:** корь, заболеваемость, эпидемиологическая обстановка, вакцинопрофилактика.

**ИОНОВ Станислав Николаевич** – д.б.н., к.м.н., проф. Государственного университета просвещения, г. Мытищи; **ЗАКАРЯН Иван Станиславович** – студент 5 курса Московского медицинского университета «Реавиз», [zakaryanivan321@mail.ru](mailto:zakaryanivan321@mail.ru); **САЛИМГАРЕЕВ Александр Дмитриевич** – студент 5 курса Московского медицинского университета «Реавиз», [alexsalimgareev@gmail.com](mailto:alexsalimgareev@gmail.com); **КУЗЬМИНА Екатерина Романовна** – студентка 5 курса Московского медицинского университета «Реавиз», [ekaterina299@bk.ru](mailto:ekaterina299@bk.ru).

This article analyzes the results of statistical studies of the epidemiological prevalence of measles infection in Russia, neighboring and foreign countries for the period from 2017 to 2023. A comparative characteristic of the incidence of measles in the Russian Federation, Ukraine, Georgia, Kazakhstan, and the USA has been carried out. The effect of immunization results on morbidity is shown. The increasing risks of outbreaks of morbidity associated with migrations and import processes during the import of the causative agent of measles infection have been identified.

The reasons for the lack of vaccination against measles among the entire population are con-

sidered. Data on vaccination coverage among residents of the Russian Federation are provided. Social groups have been identified that are less resistant to outbreaks of the disease due to the lack of immunization. All risks and possible complications due to high morbidity among the entire population are reflected. The influence of restrictive measures related to the unfavorable epidemiological situation of COVID-19 was noted. The relationship between the introduced restrictive measures related to the new coronavirus infection and the reduction of measles outbreaks among different countries, as well as the general incidence, is presented. The importance of prevention among children and adults is shown, as well as the importance of timely detection of new outbreaks of measles infection.

**Keywords:** measles; morbidity; epidemiological situation, vaccination.

**Введение.** Корь – высококонтагиозное острое вирусное заболевание, которое передается воздушно-капельным путем и может приводить к серьезным осложнениям и летальному исходу.

Инкубационный период инфекции кори составляет от 9 до 17 дней. Инфицированные заразны от 4 дней до появления сыпи и до 4 дней после ее исчезновения у вакцинированных людей.

Вирус кори передается воздушно-капельным путем, через аэрозольные выделения больного, в составе содержимого носоглотки, отделяемого при кашле, чихании, разговоре, дыхании. С потоком воздуха возбудитель может распространяться на значительные расстояния.

Болезнь начинается с лихорадки и, как правило, симптомов кашля, ринита и конъюнктивита. Пятна Филатова-Коплика представляют собой мелкие беловато-серые точки, окруженные венчиком гиперемии. Располагаются на слизистой оболочке щёк напротив вторых моляров и дают возможность клинически диагностировать корь за день или два до появления сыпи.

Сыпь появляется через 3-4 дня после начала лихорадки, сначала на лице и за ушами, а затем распространяется на туловище и конечности, что совпадает с развитием адаптивного иммунного ответа. Лихорадка и катаральные симптомы обычно достигают пика вместе с сыпью, которая сохраняется в течение 3-4 дней. Корь у привитых пациентов протекает в легкой форме, стадийность в проявлении инфекции отсутствует.

Диагностика кори заключается в сборе анамнеза, осмотре, оценке проявления основных симптомов заболевания, а также лабораторных и инструментальных методах исследования.

#### **Специфическая профилактика**

Основным методом защиты населения от кори, краснухи и эпидемического паротита является вакцинопрофилактика.

Иммунизация населения против

кори, краснухи и эпидемического паротита проводится в рамках Национального календаря профилактических прививок и Календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям.

Детям и взрослым, получившим прививки в рамках Национального календаря профилактических прививок, в сыворотке крови которых в стандартных серологических тестах не обнаружены антитела к соответствующему возбудителю, прививки против кори, краснухи и (или) эпидемического паротита проводят дополнительно в соответствии с инструкциями по применению иммунобиологических лекарственных препаратов (далее - ИЛП).

Для иммунизации применяются ИЛП, зарегистрированные и разрешенные к применению на территории Российской Федерации согласно инструкциям по их применению.

В целях максимального охвата прививками против кори, краснухи, эпидемического паротита населения в субъектах Российской Федерации проводится работа по выявлению лиц, не болевших и не привитых против этих инфекций среди труднодоступных слоев населения (мигрантов, беженцев, вынужденных переселенцев, кочующих групп населения), и их иммунизации в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок.

Для обеспечения популяционного иммунитета к кори, краснухе, эпидемическому паротиту, достаточного для предупреждения распространения инфекции среди населения, охват населения на территории муниципального образования должен составлять:

- вакцинацией и ревакцинацией против кори, краснухи, эпидемического паротита детей в декретированных возрастах - не менее 95%;

- вакцинацией против краснухи женщин в возрасте 18-25 лет - не менее 90%;

- вакцинацией против кори взрослых в возрасте 18-35 лет - не менее 90%;

- вакцинацией против кори лиц декретированных профессий 18-55 лет - не менее 90%. [8].

**Материалы и методы.** При анализе эпидемиологической ситуации использовались материалы официальных сайтов организаций здравоохранения США и Европы, ВОЗ, а также данные Роспотребнадзора. Статистическая обработка материала проведена с использованием программного пакета MS EXCEL для операционной системы Microsoft Office 2020.

**Цель исследования:** оценить эпидемиологическую распространенность кори в Российской Федерации, сопредельных и зарубежных государствах.

#### **Задачи:**

- обобщить результаты распространения эпидемического процесса в России, сопредельных и зарубежных государствах;

- определить главные трудности в проведении вакцинопрофилактики инфекции кори, привести причины, препятствующие ее элиминации в стране и современных условиях, а также возможные пути их устранения.

- проанализировать уровень распространенности коревой инфекции на территории РФ и оценить показатель охвата вакцинацией;

- рассмотреть причины несвоевременной вакцинации.

**Результаты и обсуждение.** Эпидемиологическая ситуация по кори в Российской Федерации. Рассматривая эпидемиологическую ситуацию кори в Российской Федерации и других странах мира начиная с 1990-х гг., можно отметить, что уровень заболеваемости характеризуется динамическими волнообразными подъемами с периодичностью 7-10 лет и последующими их спадами после введенных противоэпидемических мероприятий [5].

В период с 2017 по 2023 г. можно наблюдать новые волнообразные вспышки инфекции на территории РФ, так и в других странах [2-7]. Все это происходит по разным причинам, к которым можно отнести и рост миграции между соседними странами,

увеличение параллельного импорта, а также ослабление противоэпидемиологических мер, связанных с новой коронавирусной инфекцией. Все это требует непосредственного анализа заболеваемости и её распространения, связанного с новыми вспышками кори. Данные о заболевших в период 2017-2023 гг. представлены на рис.1 и в табл.1.

За период с 2017 по 2019 г. отмечается прирост заболеваемости, а с 2019 по 2021 г., наоборот, резкое сокращение количества инфицированных в связи с эпидемиологической ситуацией в мире и РФ из-за новой коронавирусной инфекции (COVID-19), что сопровождалось введением мер, таких как ограничение на перемещение граждан, самоизоляция, масочный режим, запреты на массовые мероприятия, закрытие границ, ограничение по торговле с соседними странами [5-7]. Все данные ограничения замедлили распространение новой инфекции, а также и уменьшили риски, связанные с распространением кори.

По данным Роспотребнадзора за период с 2022 по 2023 г., отмечается прирост заболеваемости, наметилась тенденция к «восстановлению» показателей «доковидного» периода.

Одной из эффективных мер защиты населения от кори и других инфекций является проведение специфической профилактики. При этом ее эффективность будет зависеть от иммунной прослойки населения, которая не должна быть ниже 75% охвата населения страны, а применительно к кори- 95. Показатели иммунизации личного состава РФ представлены в табл.2.

Анализ полученных данных за период с 2017 по 2023 г. показал, что общий охват вакцинацией детей в возрасте до 24 месяцев, 6 лет и взрослых 18-35 лет в целом по стране превышал регламентируемый уровень (не менее 95%). Тем не менее, очаги кори продолжали наблюдаться. Эпидемический процесс кори поддерживался за счет непривитых лиц и лиц с неизвестным прививочным анамнезом, на долю которых приходилось 82,4 % заболевших. Однократно и двукратно привитые участвовали в эпидемическом процессе в равных долях – по 8,8%, что свидетельствует об эффективности вакцинопрофилактики [7]. Завозные случаи заболеваний кори представлены на рис.2.

Выраженная тенденция к росту импортированных случаев кори наблю-

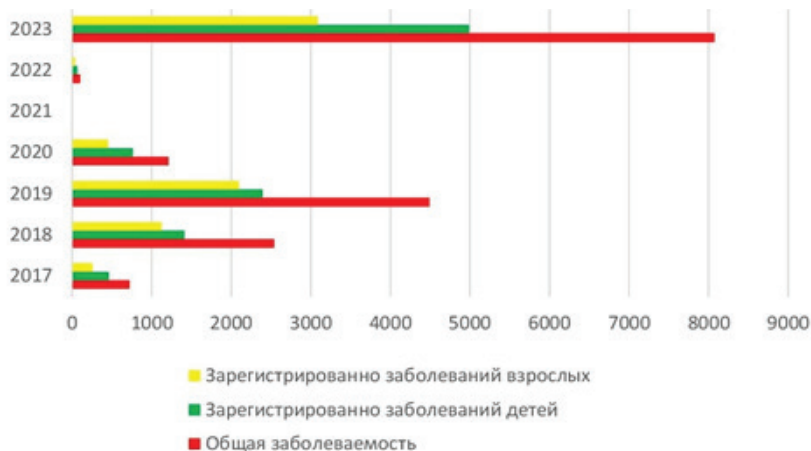


Рис. 1. Динамика заболеваемости корью в Российской Федерации в 2017-2023 гг., абс.ед.

Таблица 1

Заболеваемость кори в Российской Федерации в 2017-2023 гг., абс.ед.

Год	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Зарегистрировано случаев	721	2539	4491	1214	1	102	8073
Зарегистрировано заболеваний детей	464	1414	2395	763	0	65	4989
Зарегистрировано заболеваний у взрослых	257	1125	2096	451	1	37	3084

Таблица 2

Показатели охвата вакцинацией населения Российской Федерации за 2017-2023 гг., %

Год	2017	2018	2019	2020	2021	2022-2023
Охват вакцинацией детей в 24 месяца, %	97,69	97,1	97,66	97,28	97,34	97,44
Охват ревакцинации детей в 6 лет, %	97,05	97,02	96,62	96,09	96,4	96,52
Охват прививками против кори взрослых 18-35 лет, %	99,08	97,82	97,99	97,71	97,83	97,97

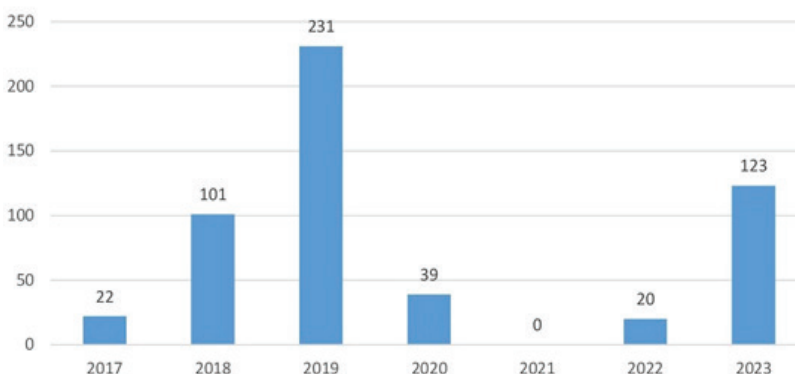


Рис. 2. Импортированные случаи кори в Российской Федерации в 2017-2023 гг.

далась в периоды с 2017 по 2019 г., а с 2020 по 2022 г. произошло их резкое снижение. Ухудшению эпидемиологической ситуации по кори способствует увеличение на многих территориях числа детей и взрослых, не привитых ЖКВ, в основном из-за отказов от вакцинации, в том числе при проведении прививок по эпидпоказаниям [3]. Самое большое количество заболевших, как и импортированных случаев кори, приходится на 2019 г. По данным ФБУН «МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, на территории 40 субъектов Российской Федерации был импортирован 231 случай кори из 41 страны. Наиболее часто корь завозилась из Украины (49), Азербайджана (24), Таиланда (24), Грузии (21), Турции (16), Узбекистана (17), Кыргызстана (12) [4]. Спад заболеваемости вызван сокращением туризма, закрытием границ с соседними государствами, а также уменьшением импорта [5].

В связи с закрытием границ из-за пандемии COVID-19 в 2020 г. не сохранилась многолетняя тенденция роста числа импортированных случаев, однако по-прежнему преобладало импортирование случаев кори из сопредельных государств (в 2020 г. – около 70% от числа всех импортированных случаев) [5].

Однако с 2022 по 2023 г. вновь наблюдался рост импортированных случаев кори, что обусловлено отменой противоэпидемических мероприятий, направленных на предупреждение распространения новой коронавирусной инфекции, увеличением параллельного импорта, миграцией и туризмом.

**Эпидемиологическая ситуация в сопредельных государствах.** *Казахстан.* За последние годы в Республике Казахстан увеличился рост заболевших корью. Так, в период с 2018 по 2019 г. количество случаев возросло с 576 до 13326 чел. [10].

Одной из основных причин обострения эпидемиологической ситуации послужила недостаточная иммунизация населения за счет отказов и медицинских противопоказаний от профилактических прививок.

Основная доля заболеваемости отмечалась среди непривитых детей, которая составила 58,3% (7775 случаев), из них по причине недостижения одного года – 3703 (47,6%), медицинских отводов и отказов – 4072 (52,4%).

Среди заболевших вакцинацию против кори имели 2405 чел. (18%), из

них доля получивших одну дозу вакцины составила 1273 (52,9%), две дозы – 1132 (47,1%)

Анализ заболеваемости разных групп населения показал, что основная доля инфицированных приходилась на детей от 1 до 4 лет – 4257 (31,9%) и детей до 1 года – 3879 (29,1%). Меньшая доля заболевших наблюдалась в возрастной группе 20-29 лет (14,7%), 30 лет и старше (11,9%).

По итогам 2019 г. от кори был зарегистрирован 21 случай летального исхода, из них детей – 19 (90,4%).

По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), в Казахстане с мая по октябрь 2023 г. было зафиксировано 12 985 случаев заболевания корью [18].

В исследовании Ердесова и др., 2023, отмечается цикличность вспышек кори в Казахстане, часто коррелирующих с падением уровня вакцинации и усугубляющихся сезонными факторами [11].

*Украина.* Украина считается одной из самых эндемичных территорий по коревой инфекции. Это является серьезной проблемой общественного здравоохранения, которая нуждается в постоянном мониторинге.

Масштабная вспышка произошла в период 2017-2019 гг. За это время на Украине было инфицировано более 115 000 чел., из них погиб 41 заболевший. Пик заболеваемости пришелся на 2018 и 2019 гг. с количеством инфицированных до 53219 случаев. В 2019 г. этот показатель увеличился еще больше, достигнув 57282. Рост случаев заражения произошел за счет людей, которые не были вакцинированы или не завершили курс иммунизации. По последним данным, 65-67% заболевших были дети и 33-35% взрослых населения Украины.

Украина имеет риски возникновения новых вспышек кори в связи с низким охватом вакцинацией населения, что приводит к повышенной восприимчивости личного состава к данному вирусу на территории страны.

В начале вспышки 2017-2019 гг. охват населения прививками против кори в Украине составлял 42%, что в два раза меньше регламентированных ВОЗ 95% [19]. В 2021 г. уровень охвата вакцинацией вырос до 88%, а в 2022 г. составил лишь 74%, что привело к снижению иммунной прослойки и, соответственно, к росту числа уязвимого населения [20].

Из-за сложившейся ситуации, военных действий и миграции в другие страны создается дополнительный

риск вспышек коревой инфекции и за пределами территории Украины.

*США.* Благодаря всеобщей вакцинации в США, корь была официально объявлена ликвидированной в 2000 г. Однако в последнее время в США вновь участились вспышки кори, что в значительной степени обусловлено контактами, связанными с путешествиями и с сообществами с низким уровнем вакцинации. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC), в 31 штате было зарегистрировано 1282 подтвержденных случая заболевания корью и 128 госпитализаций с января по декабрь 2019 г., что является самым высоким отчетным показателем с 1992 г. [12].

Тяжелые случаи кори требуют госпитализации пациентов. Основываясь на исторических данных, CDC подсчитал, что примерно 1 из 4 случаев инфицированных в США нуждается в госпитализации, а 1 из 1000 случаев заканчивается летальным исходом. Число госпитализированных резко сократилось после повсеместной вакцинации против кори [12].

Вспышка кори в США в 2019 г. носила завозной характер, большинство заболевших были невакцированными.

В свете возросшей мобильности в этом веке любой недостаточно иммунизированный регион подвержен риску вспышки кори из-за общественной миграции.

По имеющимся данным, в период пандемии COVID-19 в различных частях мира снизился уровень плановой иммунизации, в том числе в США. По оценкам эпидемиологов, в 2020 г. во всем мире более 27 млн детей пропустили первую дозу вакцины против кори. Снижение уровня плановой вакцинации, вероятно, приведет к всплеску высоко контагиозных заболеваний, в том числе и таких как корь.

*Корь в Европе.* Несмотря на внедрение программ вакцинации в европейских странах, рост отказов от вакцинации и отсутствие стратегий обязательной иммунизации в ряде стран привели к возникновению различных вспышек по всей Европе [14].

В частности, в 2017 г. эпидемии кори наблюдались в 28 европейских странах с 37 зарегистрированными случаями смерти. В основном они были выявлены в Румынии (5608 случаев), Италии (5098), Греции (967) и Германии (929 случаев). Инфицированные корью также были зарегистрированы в европейских странах в 2018 (17 822 случая) и 2019 гг. (13 199 случаев).



В 2020 г. заболеваемость корью снизилась во всех европейских странах на 2043 случая благодаря ограничениям, предпринятым в период пандемии COVID-19 [14].

В 2022 г. в странах ЕС/ЕЭЗ было зарегистрировано 123 случая кори, из которых 75 (61%) были лабораторно подтверждены, 41 случай был зарегистрирован как "возможный" (33%), 5 случаев – как "вероятный" (4%) и 2 случая – как "неизвестно" (<2%) [16].

В 2023 г. в странах ЕС/ЕЭЗ был зарегистрирован 2361 случай заболевания корью, из которых 1607 (68%) были лабораторно подтверждены. Остальные 754 случая были зарегистрированы как "вероятные" (29%), "возможные" (3%) и "неизвестные" (<1%) [16].

Двадцать три страны сообщили о случаях кори в 2023 г., в то время как семь стран (Болгария, Греция, Исландия, Кипр, Люксембург, Мальта, Словения) не сообщили ни об одном заболевшем за этот период, что свидетельствовало о благоприятной эпидемиологической обстановке [16].

На одну страну (Румынию) пришлось 74% всех зарегистрированных случаев.

Распространение кори в Европе указывает на то, что эрадикация инфекции все еще не достигнута. Это показывает необходимость дальнейшего расширения адекватной вакцинации с целью контроля над заболеванием и предотвращения вспышек в дальнейшем.

До марта 2020 г. данные эпиднадзора подтверждают классическую циклическую картину распространения кори.

С марта 2020 г. многие европейские страны сообщали об отсутствии случаев заражения вирусом кори [15].

Среднее число заболевших в Европе в отношении кори имеет максимальное значение в 2019 г. (37,51 случая на миллион жителей) и минимальное значение в 2020 г. (4,24 случая на миллион жителей) [15].

Основываясь на данные ВОЗ, можно предположить, что меры по сдерживанию распространения COVID-19 в значительной степени предотвратили распространение и других заболеваний, передающихся воздушно-капельным путем, поскольку эпидемический тренд, который обычно наблюдается, не подтвердился в 2020-2021 гг. [15].

Возобновление заболеваемости корью в Европе в последние несколько лет является парадоксальным. Несмотря на то, что национальные программы иммунизации предлагают доступную и эффективную вакцину,

но результаты анализа эпидемиологической обстановки показывают, что более 47000 чел. в странах ВОЗ заболели корью.

Наиболее пострадавшими странами были Сербия, Франция, Греция и Италия [15].

Недавние вспышки, часто с назокомальной передачей и инфицированием медицинских работников, были зарегистрированы в нескольких европейских странах, таких как Ирландия, Португалия, Франция, Швеция и Ирландия, в которых по данным ВОЗ вирус был ликвидирован [15].

Передача возбудителя от невакцинированных пациентов из эндемичных по кори стран является наиболее распространенной причиной вспышек.

Недостаточная осведомленность об инфекции, а также позднее проявление типичной макулопапулезной сыпи, характерной для кори, через 3-4 дня после начала лихорадки повышает риск возникновения заболевания при назокомальной и бытовой передаче возбудителя.

С января по июль 2018 г. корь стала причиной 63 летальных исходов в Европе, что составляет один-два случая на 1000 заболевших. Во время вспышки во Франции с октября 2017 г. по июль 2018 г. было зарегистрировано два летальных исхода на 1101 инфицированного. По всей видимости, эти цифры были занижены из-за возможного наличия неподтвержденных данных, без проведения результатов лабораторных вирусологических исследований, а также более высокой распространенностью восприимчивых пациентов с факторами риска развития тяжелых форм кори [15].

Миграция невакцинированного населения из зон военных действий Ближнего Востока с недостаточно развитой системой первичной медико-санитарной помощи, таких как Сирия, Пакистан, увеличила риск передачи инфекции. Другой причиной является плохо налаженная вакцинация труднодоступных групп населения и групп национальных меньшинств, проживающих в европейских странах [15].

**Заключение.** Возникновение вспышек кори в ближайшем зарубежье свидетельствует о необходимости поддерживать настороженность в отношении данной инфекции [7]. А постоянное ежегодное выявление случаев кори в Европе указывает на то, что искоренение все еще не достигнуто и подчеркивает необходимость дальнейшего увеличения числа вак-

цинаций, необходимых для контроля заболевания и предотвращения новых вспышек [14].

Информационные ресурсы ВОЗ и Европейский центр профилактики и контроля заболеваний предоставили данные для оценки решения проблемы отказа от вакцинации и рекомендовали научно обоснованные ответные меры для повышения и поддержания уровня иммунной прослойки населения.

Существуют серьезные причины для того, чтобы сосредоточить внимание на риске распространения кори среди детей, которые не защищены или еще не вакцинированы, поскольку даже новорожденные дети могут подвергнуться риску при контакте с вирусом. Младенцы, рожденные от вакцинированных женщин, имеют значительно более низкую концентрацию антител, чем те, которые рождены от женщин с естественным иммунитетом, и могут не иметь никакой защиты до первой вакцинации MMR. Кроме того, вероятность смерти детей в возрасте до одного года в семь раз выше, чем у детей более старшего возраста из-за постинфекционных осложнений, таких как пневмония.

Редким, но смертельно опасным осложнением в возрасте до двух лет является подострый склерозирующий панэнцефалит-отсроченная и прогрессирующая неврологическая инфекция, вызванная вирусом кори.

Нынешние вспышки в Европе затрагивают как взрослых, так и детский контингент населения. Во время вспышки в Гетеборге, Швеции с декабря 2017 г. по январь 2018 г., средний возраст заболевших составил 32 г., и только шесть человек из 28 инфицированных были детьми.

Значительная часть случаев заболевших при анализе европейских вспышек кори приходилась на медицинских работников, и большинство из них были связаны с отказом от вакцинации.

Эффективность двух доз вакцины MMR составляет около 95%. Иммунитет к возбудителю кори, приобретенный от иммунизации живой аттенуированной вакциной гораздо ниже, чем защита, обеспечиваемая естественной инфекцией. В исследованиях 2018 г. сообщалось, что иммунитет ослабевает со временем независимо от того, каким образом он был приобретен.

Путь передачи вируса может иметь большое значение, поскольку медицинские работники, которые находятся в тесном контакте с первичными

больными корью и подвергаются воздействию высоких доз вируса, по-видимому, имеют больший риск инфицирования.

Вакцинация – единственный способ предотвратить корь и ликвидировать заболевание, для этого необходимо приложить большие усилия, чтобы восстановить доверие населения к вакцинации. В настоящее время обязательная вакцинация против кори включена в национальные программы иммунизации в девяти из 28 стран Европейского Союза, но Италия недавно приняла решение отказаться от обязательной вакцинации MMR против кори. Европейская комиссия предложила усилить сотрудничество между странами в борьбе с заболеваниями, которые можно предотвратить с помощью вакцинации от таких инфекций, как корь, коклюш и сезонный грипп. В предложениях Европейского Союза подчеркивается важность совместных действий для увеличения охвата вакцинацией и предоставления достоверной и понятной информации о вакцинах для населения [14].

С 2017 г. в Российской Федерации отмечается подъем заболеваемости корью вплоть до 2019 г. Основной причиной явилось снижение внимания к иммунизации против кори и, как следствие, формирование среди населения доли лиц восприимчивых к возбудителю.

Спад заболеваемости приходился на период с 2020 по 2022 г., что является результатом проводимых в стране противозидемических мероприятий, связанных с изоляцией в связи с COVID-19.

В 2023 г. возникла тенденция к подъему заболеваемости кори. Многие отечественные исследователи подчеркнули рост численности отказов от вакцинации за последние несколько лет, что поспособствовало существенному снижению иммунной прослойки среди населения до пандемии COVID-19 в 2017–2019 гг. [9].

Иной проблемой является большой приток мигрантов из соседних стран. Культурный и языковой барьер препятствует своевременному обращению за медицинской помощью, что в конечном итоге формирует обширные группы непривитых граждан, которые, в свою очередь, способствуют распространению инфекций среди местного населения [9].

Подъем заболеваемости и ее цикличность характерна для многих государств, поэтому проблема заболеваемости корью является мировой. Под-

держание уровня вакцинации во всех слоях населения является основной и приоритетной задачей для предупреждения заболеваемости кори и должна достигать уровня охвата населения не менее 95%.

В РФ и сопредельных государствах остаются актуальными завозные случаи с миграционными потоками. Это требует особого внимания со стороны органов здравоохранения, принятия дополнительных мер, в том числе даже таких, как проверка сертификатов на наличие вакцинации от кори.

## Литература

1. Анализ заболеваемости корью в России и проблемы профилактики кори на этапе элиминации / Т.Н. Юнаслова, Д.В. Горенков, Рукавишников А.В. [и др.] // БИО препараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2019. №3. 154,160 с. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-3-154-160>
2. Analysis of the peptic ulcer morbidity in Russia and problems of prevention of peptic ulcer at the elimination stage // Yunasova T.N. Gorenkov D.V. Rukavishnikov A.V. Movsesyants A.A. Merkulov V.A. Organic preparations. Prophylaxis, diagnostics, treatment. 2019. 154-160. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-3-154-160>
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 г.: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. 268 с.
4. State report «On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2017». Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being. 2018; 268
5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 г.: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. 254 с.
6. State report «On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2018». Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being. 2019; 254
7. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 г.: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. 299 с.
8. State report «On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2019». Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being]. 2020; 299
9. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 г.: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. 256 с.
10. State report «On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020». Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being]. 2021; 256

6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 г.: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. 340 с.

State report «On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020». Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being]. 2021; 340

7. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 г.: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. 368 с.

State report «On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2022». Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being. 2023; 368

8. Санитарные правила и нормы СанПиН 3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней"

Sanitary Rules and Regulations of SanPin 3.3686-21 «Sanitary and epidemiological requirements for the prevention of infectious diseases».

9. Семенов Т.А., Ноздрачева А.В. Анализ и перспективы развития эпидемиологической ситуации по кори в условиях пандемии COVID-19 // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2021. №5. 21-31 с. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-5-21-31>

Seменов Т.А. Nozdracheva A.V. Analysis and prospects for the development of the measles epidemiological situation in the context of the COVID-19 pandemic. Epidemiology and Vaccine Prophylaxis] P. 21-31. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-5-21-31>

10. Эпидемиологическая ситуация по кори в республике Казахстан по данным ретроспективного анализа / М.К. Габасова, А.Б. Даниярова, Л.Ж. Алексешина [и др.] // Вестник КазНМУ. 2020, №1, 388-393 с.

Epidemiological situation of measles in the Republic of Kazakhstan according to a retrospective analysis // M.K. Gabasova, A.B. Daniyarova, L.Zh. Alekshina [et al.] // Bulletin of KazNMU // 2020. No.1. P. 388-393.

11. Akillbekova D, Yerdessov S, Gaipov A. Urgent health update: rising measles cases in Kazakhstan. Lancet Reg Health Eur. 2023 Dec 20;37:100828. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100828.

12. Chovatiya R, Silverberg JI. Inpatient morbidity and mortality of measles in the United States. PLoS One. 2020 Apr 28;15(4):e0231329. doi: 10.1371/journal.pone.0231329.

13. COVID's collateral damage: likelihood of measles resurgence in the United States. // Thakur M, Zhou R, Mohan M, Marathe A, Chen J, Hoops S, Machi D, Lewis B, Vullikanti A. BMC Infect Dis. 2022 Sep 20;22(1):743. doi: 10.1186/s12879-022-07703-w.

14. De Francesco MA. Measles Resurgence in Europe: An Open Breakthrough in the Field of Vaccine-Preventable Diseases. Pathogens. 2023 Sep 25;12(10):1192. doi:10.3390/pathogens12101192.

15. Dotevall L. The return of measles to Europe highlights the need to regain confidence in immunisation. Acta Paediatr. 2019 Jan;108(1):8-9. doi: 10.1111/apa.14621.

16. European Centre for Disease Prevention and Control. Measles. In: ECDC. Annual Epidemiological Report for 2023. Stockholm: ECDC; 2024.

17. Gianfredi V, Santangelo OE, Provenzano S. The effects of COVID-19 pandemic on the trend of measles and influenza in Europe. *Acta Biomed.* 2021 Sep 2;92(4):e2021318. doi: 10.23750/abm.v92i4.11558.

18. Global Measles Outbreaks. CDC report from December 8, 2023. Available from: <https://www.cdc.gov/globalhealth/measles/data/global-measles-outbreaks.html>. Accessed December 10, 2023

19. Holt E. War in Ukraine impacts immunisation. *Lancet Microbe.* 2024 Feb;5(2):e108. doi: 10.1016/S2666-5247(23)00337-3. Epub 2023 Oct 17.

20. Orsini D, Martini M. Measles: a new danger for Ukraine's children! The need for an effective and timely vaccination prevention campaign for an insidious disease that comes from afar. *J. Prev Med Hyg.* 2023 Jun 1; 64(2):E204-E208. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2023.64.2.2996.

21. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Measles in 2019 - Going Backward. *N Engl J Med.* 2019 Jun 6;380(23):2185-2187. doi: 10.1056/NEJMp1905099.

## АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

DOI 10.25789/YMJ.2024.86.14

УДК 618.3-06:616.98:834.1+615.357

Л.С. Ищенко, Е.Е. Воропаева, Э.А. Казачкова,  
Е.Л. Казачков, Т.Н. Шамаева, Ю.С. Ищенко

## ЭРИТРОПОЭТИН КАК ПРЕДИКТОР КРАЙНЕ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Проведен сравнительный анализ медико-социальных, клинико-лабораторных показателей у беременных женщин с новой коронавирусной инфекцией (НКВИ) COVID-19 различной степени тяжести. Впервые был изучен уровень эритропоэтина сыворотки крови у этой категории пациентов, выявлен статистически значимо более низкий уровень эритропоэтина у беременных женщин с крайне тяжелым течением COVID-19. Определено пороговое значение уровня эритропоэтина сыворотки крови для прогнозирования развития крайне тяжелого течения COVID-19 у беременных женщин.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция, COVID-19, беременность, крайне тяжелое течение, эритропоэтин сыворотки крови.

A comparative analysis of medical, social, clinical and laboratory parameters in pregnant women with a new coronavirus infection (NCI) COVID-19 of varying severity was carried out. For the first time, the level of serum erythropoietin was studied in this category of patients; for the first time, a statistically significantly lower level of erythropoietin was detected in pregnant women with extremely severe COVID-19. The threshold value of serum erythropoietin level was determined to predict the development of extremely severe COVID-19 in pregnant women.

**Keywords:** new coronavirus infection, COVID-19, pregnancy, extremely severe course, serum erythropoietin.

**ИЩЕНКО Людмила Станиславовна** – к.м.н., доцент ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач акушер-гинеколог ГБУЗ «Областная клиническая больница №2», Челябинск, lyudalyn@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9405-0134; **ВОРОПАЕВА Екатерина Евгеньевна** – д.м.н., проф. ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, зам. главного врача по акушерству и гинекологии ГБУЗ «Областная клиническая больница №2», Челябинск, katuя\_voropaeva@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9055-102X.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск: **КАЗАЧКОВА Элла Алексеевна** – д.м.н., проф., doctorkel@narod.ru, ORCID: 0000-0002-1672-7058, **КАЗАЧКОВ Евгений Леонидович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, doctorkel@narod.ru, ORCID: 0000-0002-4512-3421, **ШАМАЕВА Татьяна Николаевна** – к.п.н., доцент ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, shamtan@rambler.ru, ORCID: 0000-0001-6327-2685, **ИЩЕНКО Юлия Сергеевна** – студент 4 курса, ischenkous0407@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1642-6607.

**Введение.** Всемирная организация здравоохранения 05.05.2023 официально объявила об окончании пандемии новой коронавирусной инфекции (НКВИ) COVID-19. Однако продолжается широкая циркуляция различных вариантов вируса SARS-CoV-2 [4]. НКВИ COVID-19 – преимущественно респираторное заболевание с мультисистемным поражением, особенно при крайне тяжелом течении инфекции, сопровождающемся выраженным гипоксическим воздействием на все ткани и органы с развитием полиорганной дисфункции с возможным ранним поражением паренхимы почек [9]. Снижение насыщения тканей кислородом стимулирует синтез гликопротеина эритропоэтина (ЭПО), при этом до 90% ЭПО в организме взрослого человека вырабатывается перитубулярными фибробластами интерстиция почек [5]. ЭПО активирует выработку

оксида азота в эндотелии, влияя на легочную вазоконстрикцию и улучшая подачу кислорода в мозг, сердце и другие органы и ткани [12]. При физиологической регуляции ЭПО способен противодействовать провоспалительным цитокинам TNF $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , оказывая противовоспалительный эффект [3, 13, 14].

В многочисленных работах представлены данные о неблагоприятных исходах беременности у пациенток с НКВИ различной степени тяжести. На фоне стабильного течения НКВИ у беременных возможно внезапное развитие критического состояния. Большинство исследований свидетельствуют о высоком риске дистресса плода у беременных с тяжелыми формами COVID-19, что ассоциировано с необходимостью преждевременного родоразрешения, рождением недоношенного плода либо возможной анте-

**Лабораторные показатели у беременных женщин групп исследования при поступлении в стационар**

	1-я группа (n=7)	2-я группа (n=21)	3-я группа (n=10)	4-я группа (n=7)	5-я группа (n=20)	p (критерий значимости)*.**
С-реактивный белок (СРБ), мг/л (N=0-5)	8 (5; 23)	25 (16; 39)	53 (20,3; 75)	45 (24; 84)	0 (0; 1,2)	$p_{1-5} < 0,001$ ; $p_{1,5} = 0,001$ ; $p_{2,5} < 0,001$ ; $p_{3,5} < 0,001$ ; $p_{4,5} < 0,001$ ; $p_{1,2} = 0,044$ ; $p_{1,3} = 0,006$ ; $p_{1,4} = 0,009$ ; $p_{oc} < 0,001$
Прокальцитонин (ПКТ), нг/мл (N≤0,1)	0,07 (0,06; 0,54)	0,08 (0,06; 0,16)	0,15 (0,08; 0,53)	0,25 (0,09; 0,92)	0,07 (0,06; 0,08)	$p_{1-5} = 0,004$ ; $p_{2,5} = 0,095$ ; $p_{3,5} = 0,004$ ; $p_{4,5} = 0,001$ ; $p_{2,4} = 0,013$ ; $p_{oc} = 0,005$
Ферритин, нг/мл (N=6-159)	46 (30; 87)	114 (60,5; 163)	110 (82,5; 283)	406 (112; 475)	14,5 (6,3; 37,8)	$p_{1-5} < 0,001$ ; $p_{1,5} = 0,014$ ; $p_{2,5} < 0,001$ ; $p_{3,5} < 0,001$ ; $p_{4,5} < 0,001$ ; $p_{1,2} = 0,024$ ; $p_{1,3} = 0,022$ ; $p_{1,4} = 0,006$ ; $p_{2,4} = 0,041$ ; $p_{oc} < 0,001$
Д-димер, нг/мл	646 (502; 950)	607 (405; 1116,5)	2063,5 (572,5; 2562)	3000 (1873; 3000)	252,5 (164; 305)	$p_{1-5} < 0,001$ ; $p_{1,5} < 0,001$ ; $p_{2,5} < 0,001$ ; $p_{3,5} < 0,001$ ; $p_{4,5} < 0,001$ ; $p_{1,4} = 0,017$ ; $p_{2,4} < 0,020$ ; $p_{oc} < 0,001$
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ), Ед/л (N=195-450)	324 (308; 480)	512 (363,5; 635,5)	617,5 (546,3; 700,3)	926 (592; 1469)	243,5 (89,8; 443,3)	$p_{1-5} < 0,001$ ; $p_{2,5} = 0,001$ ; $p_{3,5} = 0,002$ ; $p_{4,5} = 0,001$ ; $p_{1,2} = 0,015$ ; $p_{1,3} = 0,002$ ; $p_{1,4} = 0,004$ ; $p_{2,4} = 0,014$ ; $p_{oc} < 0,001$
Эритропоэтин (ЭПО), мМе/мл (N=8-30)	23 (17; 35)	16 (7,2; 21,5)	21 (12,8; 27,5)	4,7 (4,4; 9,3)	16,5 (11; 23,5)	$p_{1-5} = 0,002$ ; $p_{4,5} = 0,001$ ; $p_{1,2} = 0,046$ ; $p_{1,4} = 0,002$ ; $p_{2,4} = 0,005$ ; $p_{3,4} = 0,002$ ; $p_{oc} = 0,584$

\* Нижние цифровые индексы при записи критерия значимости p указывают на номера сравниваемых групп, \*\*  $p_{oc}$  – критерий значимости p между основной группой и группой сравнения.

интранатальной его гибелью [1, 10, 11, 15, 19]. Поэтому исследования, посвященные анализу влияния НКВИ на беременность, сохраняют свою актуальность. Важным является определение ранних предикторов нарастания тяжести COVID-19 на фоне гестации.

**Цель исследования:** оценить уровень эритропоэтина сыворотки крови у беременных женщин при новой коро-

навирусной инфекции COVID-19 различной степени тяжести, определить его пороговое значение для прогноза развития крайне тяжелого течения COVID-19 в период гестации.

**Материалы и методы исследования.** Проведено проспективное когортное сравнительное исследование с последующим ретроспективным анализом сведений медицинской документа-

ции (история родов, индивидуальная карта беременной и родильницы) 65 беременных женщин. Метод исследования – сплошной направленный по обращаемости. Проанализированы медико-социальные, клинико-лабораторные показатели. Основную группу составили 45 пациенток с НКВИ, госпитализированных в период III-IV волн пандемии COVID-19 (июль 2021 г.



– сентябрь 2021 г.) в родильный дом ГБУЗ ОКБ № 2 г. Челябинск, перепрофилированный в COVID-госпиталь по оказанию медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам с НКВИ, а также их новорожденным на территории г. Челябинск и Челябинской области. Группу сравнения составили 20 беременных женщин, не имевших указания на НКВИ/острую респираторную вирусную инфекцию (ОРВИ) в течение настоящей беременности и поступивших в родильный дом ГАУЗ ОКБ № 3 г. Челябинска в августе-сентябре 2021 г. в III триместре гестации. На момент госпитализации беременные группы сравнения имели отрицательный результат ПЦР-теста на SARS-CoV-2 из ротовой полости и носоглотки, отсутствие клинических признаков ОРВИ в течение всей настоящей беременности.

Степень тяжести COVID-19 оценивали в соответствии с действующими методическими рекомендациями (версия 4 (05.07.2021 г., [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/057/333/original/05072021\\_MR\\_Preg\\_v4.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/057/333/original/05072021_MR_Preg_v4.pdf)). Пациентки с легкой формой НКВИ составили 1-ю группу (n=7), со среднетяжелой – 2-ю группу (n=21), с тяжелой формой – 3-ю группу (n=10), крайне тяжелой формой – 4-ю группу (n=7), беременные женщины группы сравнения – 5-ю группу (n=20) исследования. Критериями включения в основную группу были наличие подтвержденного случая COVID-19 (U07.1), наблюдение в женской консультации, наличие и доступность медицинской документации для сбора необходимой информации о течении беременности. Критерием не-включения являлся вероятный/подозрительный случай COVID-19 (U07.2/Z03.8).

Для оценки лабораторных показателей осуществляли забор крови из локтевой вены при госпитализации исследуемых в стационар. Концентрацию ЭПО сыворотки крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы «Эритропоэтин-ИФА-БЕСТ» (Вектор-Бест, Россия). Оптическую плотность проб регистрировали на фотометре «Multiskan ORIGINAL» (Labsystems, Финляндия).

Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили в программе IBM SPSS Statistics 19. Для описания количественных данных применяли медиану и квартили, качественных – абсолютную и относительные частоты. При анализе данных

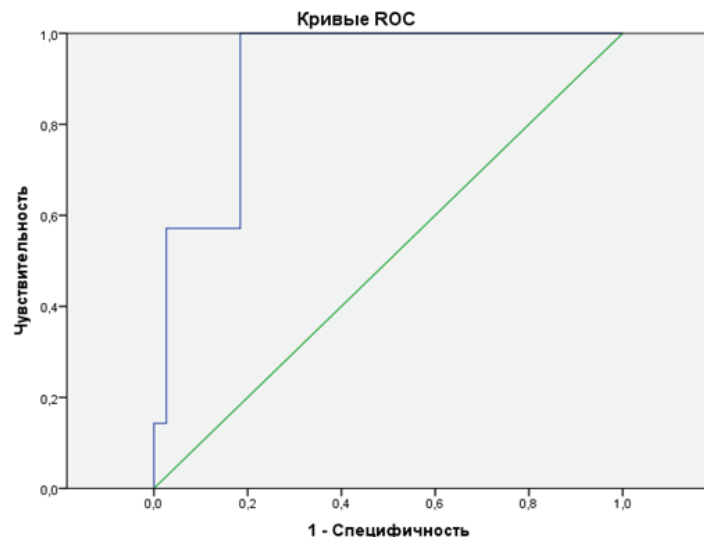
использовали непараметрические критерии в зависимости от типа данных и количества групп сравнения (критерий Краскела-Уоллиса, критерий Манна-Уитни, точный критерий Фишера). Для оценки диагностической значимости уровня сывороточного эритропоэтина проводили ROC-анализ. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Медиана срока беременности на момент госпитализации соответственно в 1-й, 2-й, 3-й, 4-й, 5-й группах составила 29,4 (25,0; 39,0), 25,0 (19,5; 37,0), 32,0 (26,8; 35,3), 32,0 (27,0; 32,4) и 40,0 (39,3; 40,0) недель ( $p_{1,5} < 0,001$ ;  $p_{1,2} = 0,395$ ;  $p_{1,3} = 0,961$ ;  $p_{1,4} = 0,949$ ;  $p_{2,3} = 0,409$ ;  $p_{2,4} = 0,770$ ;  $p_{3,4} = 0,768$ ;  $p_{oc} < 0,001$ ) без статистически значимой разницы в 1-й, 2-й, 3-й, 4-й группах с преобладанием манифестации НКВИ в III триместре гестации. Госпитализация осуществлялась на 6 (5; 9), 6 (4,5; 7), 3,5 (3; 5,3), 4 (3; 5) день от начала манифестации НКВИ соответственно в 1-й, 2-й, 3-й, 4-й группах ( $p_{1,4} = 0,044$ ;  $p_{1,2} = 0,788$ ;  $p_{1,3} = 0,063$ ;  $p_{1,4} = 0,080$ ;  $p_{2,3} = 0,027$ ;  $p_{2,4} = 0,053$ ;  $p_{3,4} = 0,799$ ). Медиана объема поражения легочной ткани по данным первичной компьютерной томографии (КТ) – 0 (0; 0), 24 (16; 31), 31 (19; 56), 32 (15; 36) % ( $p_{1,4} < 0,001$ ;  $p_{1,2} < 0,001$ ;  $p_{1,3} < 0,001$ ;  $p_{1,4} = 0,001$ ;  $p_{2,3} = 0,143$ ;  $p_{2,4} = 0,670$ ;  $p_{3,4} = 0,591$ ) соответственно в 1-й, 2-й, 3-й, 4-й группах, при этом статистически значимой разницы между показателями во 2-й, 3-й, 4-й группах получено не было. Медиана максимального объема поражения легких по данным КТ в динамике составила 0 (0%), 25 (20; 34), 53,5 (47,3; 56,0)

и 100,0 (84,0; 100,0) в 1-й, 2-й, 3-й, 4-й группах соответственно ( $p_{1,4} < 0,001$ ;  $p_{1,2} < 0,001$ ;  $p_{1,3} < 0,001$ ;  $p_{1,4} = 0,001$ ;  $p_{2,3} = 0,143$ ;  $p_{2,4} = 0,670$ ;  $p_{3,4} = 0,591$ ). Медиана длительности госпитализации в 1-й, 2-й, 3-й, 4-й, 5-й группах соответственно составила 5 (5; 8), 10 (7,5; 13,5), 15,5 (12,3; 16), 27 (23; 36) и 7 (6; 9) дней ( $p_{1,5} < 0,001$ ;  $p_{1,2} = 0,003$ ;  $p_{1,3} = 0,002$ ;  $p_{1,4} = 0,002$ ;  $p_{2,3} = 0,051$ ;  $p_{2,4} < 0,001$ ;  $p_{3,4} = 0,016$ ;  $p_{oc} = 0,001$ ), что отражает статистически значимое увеличение длительности стационарного лечения по мере нарастания степени тяжести НКВИ. Вакцинация против COVID-19 проведена у 1 женщины 2-й группы перед планированием настоящей беременности.

Медико-социальная характеристика беременных женщин всех групп в целом не имела статистически значимых отличий. Медиана возраста исследуемых составила 31,0 (28,0; 36,0), 31,0 (27,5; 34,0), 31,0 (25,8; 33,5), 33,0 (29,0; 37,0) и 34,0 (30,5; 36,8) соответственно в 1-й, 2-й, 3-й, 4-й, 5-й группах ( $p_{1,5} = 0,407$ ;  $p_{oc} = 0,086$ ). По наличию соматической патологии (4 (57,1%), 14 (66,7%), 10 (100,0%), 6 (85,7%), 18 (90,0%) наблюдений,  $p_{1,5} = 0,060$ ;  $p_{oc} = 0,314$ ) и осложнениям течения настоящей беременности (6 (85,7%), 17 (81,0%), 8 (80,0%), 6 (85,7%), 18 (90,0%) случаев,  $p_{1,5} = 0,945$ ;  $p_{oc} = 0,711$ ) статистически значимых различий у беременных женщин всех групп в целом не получено.

Нами зарегистрированы высокие уровни маркеров острой фазы воспаления СРБ и ферритина, маркера тканевой деструкции ЛДГ со статистически значимым различием у бе-



ROC-кривая для показателя «Эритропоэтин сыворотки крови, мМЕ/мл» при прогнозировании крайне тяжелого течения НКВИ COVID-19 у беременных женщин

ременных с НКВИ с более высокими значениями при крайне тяжелом течении процесса (таблица), что полностью совпадает с результатами других исследований [7, 17, 18]. Уровень прокальцитонина (ПКТ), отражающего риск развития бактериальных и септических осложнений при COVID-19, был статистически значимо выше в основной группе исследования, коррелируя со степенью тяжести НКВИ. Самые высокие показатели ПКТ регистрировались при крайне тяжелом течении процесса, что согласуется с данными литературы [2]. Отмечался статистически значимо высокий уровень D-димера у беременных с COVID-19, особенно при крайне тяжелом течении инфекции, по сравнению со здоровыми беременными, что согласуется с литературными данными [2, 8, 16]. Согласно выводам мета-анализа Gungor Baris et al. (2021), нарастание уровня D-димера в динамике характеризует тяжесть течения НКВИ COVID-19 и ассоциировано с высоким риском летального исхода [16]. Статистически значимой разницы между уровнями СРБ, ПКТ, ферритина, D-димера, ЛДГ у беременных 3-й и 4-й групп не получено.

В нашем исследовании впервые изучен уровень сывороточного ЭПО у беременных с COVID-19 на момент госпитализации их в стационар (таблица). В 4-й группе регистрировались статистически значимо более низкие уровни ЭПО по сравнению с его уровнями у беременных 1-й, 2-й, 3-й групп ( $p_{1,4}=0,002$ ;  $p_{2,4}=0,005$ ;  $p_{3,4}=0,002$ ) и группы сравнения ( $p_{1,5}=0,002$ ;  $p_{4,5}=0,001$ ). Наши результаты совпадают с данными Yağcı S. et al. (2021), Viruez-Soto A. et al. (2021), Ревина В.В. и соавт. (2022), которые получили низкие уровни сывороточного ЭПО у небеременных пациентов (мужчин/женщин) в группе с крайне тяжелым течением COVID-19, требовавшим перевода в отделения реанимации и интенсивной терапии, и группе умерших от НКВИ [6, 20, 21].

В результате проведенного ROC-анализа нами установлено, что при уровне эритропоэтина  $\leq 10,5$  мМЕ/мл (на 4-е сут от начала заболевания) с чувствительностью 100% и специфичностью 81,6 % можно прогнозировать развитие крайне тяжелого течения НКВИ COVID-19 у беременных женщин. Значение площади под ROC-кривой составило 0,910 с ДИ<sub>95%</sub> [0,819; 1,000] ( $p=0,001$ ), что свидетельствует о высокой дискриминирующей способности метода и возможности исполь-

зования его в практической деятельности (рисунок).

**Заключение.** У беременных женщин с крайне тяжелым течением НКВИ регистрируется статистически значимо более низкий уровень ЭПО сыворотки крови. При значении уровня ЭПО сыворотки крови  $\leq 10,5$  мМЕ/мл на 4-е сут от начала заболевания можно прогнозировать развитие крайне тяжелого течения НКВИ COVID-19 у беременных женщин.

## Литература

1. Благоприятный исход крайне тяжело течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 при беременности с тотальным поражением легких, острым миокардитом и инфарктом миокарда / Е.Е. Воропаева [и др.] // Акушерство и гинекология. 2021. №10. С. 179-186. DOI: 10.18565/aig.2021.10.179-186.

Favorable outcome of the extremely severe course of the new coronavirus infection COVID-19 during pregnancy in the presence of overall lung damage, acute myocarditis, and myocardial infarction / E.E. Voropaeva [et al.] // Obstetrics and Gynecology. 2021. №10. P. 179-186. DOI: 10.18565/aig.2021.10.179-186.

2. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18 (26.10.2023) [Интернет]. URL: [https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/BMP\\_COVID-19\\_V18.pdf](https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/BMP_COVID-19_V18.pdf)

Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 18 (26.10.2023) [Internet]. URL: [https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/BMP\\_COVID-19\\_V18.pdf](https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/BMP_COVID-19_V18.pdf)

3. Захаров Ю.М. Неэритропоэтические функции эритропоэтина // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2007. Т.93, №6. С. 592-608.

Zakharov Yu.M. Non-erythropoietic properties of erythropoietin // Russian Journal of Physiology. 2007. Vol.93, №6. P. 592-608.

4. Итоговое заявление о работе пятнадцатого совещания Комитета Международных медико-санитарных правил (2005 г.) по чрезвычайной ситуации в связи с пандемией [Интернет]. URL: [https://www.who.int/ru/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/ru/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic)

Final statement on the work of the fifteenth meeting of the International Health Regulations Committee (2005) on the pandemic emergency [Internet]. URL: [https://www.who.int/ru/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/ru/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic)

5. Лыков А.П. Эритропоэтин: функции и терапевтический потенциал // Сибирский научный медицинский журнал. 2023. Т.43, №3. С. 29-39. DOI: 10.18699/SSMJ20230203

Lykov A.P. Erythropoietin: function and therapeutic potential // Siberian scientific medical jour-

nal. 2023. Vol.43, №3. P. 29-39. DOI: 10.18699/SSMJ20230203.

6. Морфофункциональная характеристика эритроцитов и уровень эритропоэтина в крови у пациентов как предикторы тяжелого течения COVID-19 / В.В. Ревин [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2022. Т.173, №1. С. 57-61. DOI: 10.47056/0365-9615-2022-173-1-57-61.

Morphofunctional characteristics of erythrocytes and blood erythropoietin level in patients as predictors of severe course of COVID-19 / V.V. Revin [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2022. Vol.173, №1. P. 57-61. DOI: 10.47056/0365-9615-2022-173-1-57-61.

7. Опыт ведения беременных с тяжелой и крайне тяжелой формами COVID-19 / А.И. Гареева [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. 2022. Т.71, №1. С. 11-22. DOI: 10.17816/JOWD72169.

Experience in managing severe and extremely severe COVID-19 in pregnant women / A.I. Gareyeva [et al.] // Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2022. Vol.71, №1. P. 11-22. DOI: 10.17816/JOWD72169.

8. Особенности гемостаза у беременных женщин при манифестации новой коронавирусной инфекции COVID-19 в третьем триместре гестации / Л.С. Ищенко [и др.] // Южно-Уральский медицинский журнал. 2021. №3. С. 60-74.

Peculiarities of hemostasis in pregnant women during manifestation of new coronavirus infection COVID-19 in the third trimester of gestation / L.S. Ishchenko [et al.] // South Ural medical journal. 2021. №3. P. 60-74.

9. Реабилитация в условиях пандемии COVID-19 / А.С. Голота [и др.] // Клиническая практика. 2022. Т.13, №1. С. 42-65. DOI: 10.17816/clinpract79364.

Rehabilitation during the COVID-19 pandemic / A.S. Golota [et al.] // Clinical Practice. 2022. Vol.13, №1. P. 42-65. DOI: 10.17816/clinpract79364.

10. COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока: итоги 2 лет пандемии / Т.Е. Белокриницкая [и др.] // Акушерство и гинекология. 2022. №4. С. 47-54. DOI: 10.18565/aig.2022.4.47-54.

COVID-19 in pregnant women of Siberia and the Russian Far East: 2-year results of the pandemic / T.E. Belokrinitskaya [et al.] // Obstetrics and Gynecology. 2022. №4. С. 47-54. DOI: 10.18565/aig.2022.4.47-54.

11. Частота и исходы экстремально ранних преждевременных родов у беременных женщин с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / Л.С. Ищенко [и др.] // Якутский медицинский журнал. 2023. №1. С. 80-83. DOI: 10.25789/YMJ.2023.81.20.

Frequency and outcomes of extremely early preterm birth in pregnant women with new coronavirus infection COVID-19 / L.S. Ishchenko [et al.] // Yakut Medical Journal. 2023. №1. P. 80-83. DOI: 10.25789/YMJ.2023.81.20.

12. Erythropoietin and hypoxia increase erythropoietin receptor and nitric oxide levels in lung microvascular endothelial cells / B.B. Belleslin-Čokić [et al.] // Cytokine. 2011; 54(2): 129-35. DOI: 10.1016/j.cyt.2011.01.015.

13. Broxmeyer H.E. Erythropoietin surprises: an immune saga // Immunity. 2011; 34(1): 6-7. DOI: 10.1016/j.immuni.2011.01.004.

14. Erythropoietin protects against diabetes through direct effects on pancreatic beta cells / D. Choi [et al.] // J Exp Med. 2010; 207(13): 2831-2842. DOI: 10.1084/jem.20100665.

15. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and compar-

ison with control patients: A systematic review and meta-analysis / M. Jafari [et al.] // *Rev Med Virol.* 2021; 31(5): 1-16. DOI: 10.1002/rmv.2208.

16. Elevated D-dimer levels on admission are associated with severity and increased risk of mortality in COVID-19: A systematic review and meta-analysis / B. Gungor [et al.] // *Am J Emerg Med.* 2021; 39: 173-179. DOI:10.1016/j.ajem.2020.09.018.

17. Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19)

Pneumonia: A Preliminary Analysis / D. Liu [et al.] // *AJR Am J Roentgenol.* 2020; 215(1): 127-132. DOI: 10.2214/AJR.20.23072.

18. Clinical characteristics, prognostic factors, and maternal and neonatal outcomes of SARS-CoV-2 infection among hospitalized pregnant women: A systematic review / O. Turan [et al.] // *Int J Gynecol Obstet.* 2020; 151(1): 7-16. DOI: 10.1002/ijgo.13329 ijgo.13329.

19. Vallejo V., Ilagan J.G. A Postpartum Death Due to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the United States // *Obstet Gynecol.* 2020; 136(1):

52-55. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003950.

20. Low serum erythropoietin levels are associated with fatal COVID-19 cases at 4,150 meters above sea level / A. Viruez-Soto [et al.] // *Respir Physiol Neurobiol.* 2021; 292(103709): 1-5. DOI: 10.1016/j.resp.2021.103709.

21. The relationship between serum erythropoietin, hepcidin, and haptoglobin levels with disease severity and other biochemical values in patients with COVID-19 / S. Yağcı [et al.] // *Int J Lab Hematol.* 2021; 43 (Suppl 1): 142-151. DOI: 10.1111/ijlh.13479.

## АРКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

DOI 10.25789/YMJ.2024.86.15

УДК 616.366-022-089:616-082.4

И.Л. Фатеева, Т.П. Ширяева, Л.В. Соколова, Д.М. Федотов, О.С. Преминина

## ПАРАМЕТРЫ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ЭНЕРГООБМЕНА ЖЕНЩИН ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В ПРИАРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Изучены особенности параметров уровня постоянного потенциала (УПП) головного мозга в различные периоды пожилого возраста у женщин, проживающих в приарктической зоне Российской Федерации. В исследуемых группах женщин пожилого возраста наблюдаются изменения медианных значений УПП, демонстрирующие выраженные колебания распределения энергозатрат головного мозга в процессе старения.

Полученные результаты позволили выявить особенности распределения уровня постоянного потенциала головного мозга у женщин разных возрастных групп и установить нормативные значения. Разработанные нормативы повысят качество диагностики функционального состояния головного мозга женщин, проживающих в приарктической зоне Российской Федерации, а также позволят осуществлять своевременный мониторинг функциональных изменений головного мозга при старении.

**Ключевые слова:** церебральный энергообмен, уровень постоянного потенциала, геронтогенез, головной мозг, центили, женщины, пожилой возраст.

The features of the DC-potential level in various periods of old age in women living in the Arctic zone of the Russian Federation were studied. In the studied groups of elderly women, there is a change in the median values of the DC-potential level, demonstrating pronounced fluctuations in the distribution of brain energy consumption in the aging process.

The obtained results made it possible to identify the peculiarities of the distribution of the DC-potential level in women of different age groups and to establish normative values. The developed standards will improve the quality of diagnostics of the functional state of the brain in women living in the Arctic Zone of the Russian Federation, and will also allow timely monitoring brain functional changes in aging.

**Keywords:** cerebral energy exchange, DC-potential level, gerontogenesis, brain, cents, women, elderly age.

**ФАТЕЕВА Ирина Леопольдовна** – дефектолог ГБУ АО «Новодвинский детский дом-интернат для детей с серьезными интеллектуальными нарушениями в развитии», Новодвинск, irana1307@mail.ru; **ШИРЯЕВА Таисия Петровна** – к.б.н., доцент ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет им. М.В. Ломоносова», Архангельск, taisia.moroz@yandex.ru; **СОКОЛОВА Людмила Владимировна** – д.б.н., проф., зам. директора по научной работе ФГБНУ «Институт возрастной физиологии Российской академии образования», Москва, sluida@yandex.ru; **ФЕДОТОВ Денис Михайлович** – к.м.н., доцент Северного государственного медицинского университета (Архангельск), зам. начальника отдела Министерства здравоохранения Камчатского края, Петропавловск-Камчатский, doctorpro@yandex.ru; **ПРЕМИНИНА Оксана Сергеевна** – к.б.н., доцент Северного (Арктического) федерального университета им. М.В. Ломоносова, Архангельск, o.premнина@narfu.ru.

**Введение.** В настоящее время в большинстве развитых стран наблюдается рост численности пожилых людей, что свидетельствует о важности исследований физиологических механизмов старения. Геронтогенез – чрезвычайно сложный многоступенчатый процесс, где ведущую роль в благополучной жизнедеятельности и успешной адаптации играет функциональное состояние головного мозга человека [5, 10].

Известно, что значимым индикато-

ром, влияющим на сохранность нервно-психической активности в пожилом возрасте, выступает нейроэнергообмен головного мозга [15]. Данный параметр позволяет опосредованно судить о нейро-глио-капиллярной активности в процессе обмена веществ и в первую очередь – углеводного обмена. Уровень постоянного потенциала (УПП) как устойчивый медленноменяющийся потенциал милливольтного диапазона отражает степень интенсивности энергозатрат, которая на



каждом возрастном этапе различна [3, 4]. Показано, что с возрастом интенсивность углеводного обмена падает [14]. Однако существуют научные работы, доказывающие, что в условиях северных широт данный процесс происходит несколько иначе [15, 16].

Представленное исследование направлено на выявление изменений нейроэнергообмена головного мозга у женщин пожилого возраста с учетом внешних (климат) и внутренних (возраст) факторов среды.

**Цель** исследования – выявление особенностей параметров УПП в различных периоды пожилого возраста.

**Материалы и методы исследования.** В добровольном одномоментном исследовании приняли участие пожилые жительницы Архангельской области. Выборку составили 192 женщины в возрасте 60-74 лет, которые были распределены на 3 возрастные группы: 1-я – 60-64 года, средний возраст  $62,37 \pm 1,13$  года ( $n=64$ ); 2-я – 65-69 лет, средний возраст  $66,63 \pm 1,51$  года ( $n=63$ ); 3-я – 70-74 года, средний возраст  $73,95 \pm 2,57$  года ( $n=65$ ). Сформированные группы статистически значительно отличались по среднему возрасту ( $p < 0,001$ ). Критериями исключения для участия в исследовании явились: острые нарушения мозгового кровообращения, деменция, нахождение на учете в психоневрологическом диспансере, черепно-мозговые травмы, острые, а также хронические заболевания в период обострения. Перед началом исследования все участницы были проконсультированы неврологом. Проводились двигательные пробы (проба Ромберга, указательные пробы) и диагностика органов чувств. Для исключения в анамнезе деменции использовалась скрининговая методика «МоСА» (Монреальская шкала оценки когнитивных функций), которая позволяет проводить быстрый скрининг когнитивных нарушений. Врач-кардиолог проводил мониторинг артериального давления и электрокардиографию. При наличии в полученных результатах обследования и в анамнезе (анализировались выписки из медицинских карт обследуемых женщин) какого-либо заболевания или симптома вышеуказанных состояний они не включались в общий объем выборки.

Оценка нейроэнергообмена головного мозга осуществлялась с применением 12-канального аппаратно-программного диагностического комплекса «Нейроэнергометр-КМ» НМФ «Статокин» [3, 4]. Процедура исследования проходила в первой половине

дня индивидуально. Обследуемые находились в покое, в положении сидя с открытыми глазами, в изолированном помещении без визуальных и аудиальных раздражителей. Регистрация УПП производилась монополярно от 12 отведений (Fpz - лобное центральное отведение, Fd - правое лобное отведение, Fs - левое лобное отведение, Cz - центральное отведение, Cd - правое центральное отведение, Cs - левое центральное отведение, Pz - центральное теменное отведение, Pd - правое теменное отведение, Ps - левое теменное отведение, Oz - затылочное отведение, Td - правое височное отведение, Ts - левое височное отведение), установленных в соответствии с международной схемой 10-20. Референтный электрод располагался на запястье правой руки. Регистрация УПП осуществлялась через 5-7 мин после наложения на точки головы электродов и длилась в среднем в течение 15 мин.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с применением пакета прикладных программ SPSS 27.0 for Windows. Оценку нормальности распределения проводили при помощи критерия Шапиро-Уилка. Для выявления различий между сравниваемыми группами применялся критерий Краскела-Уоллиса. Критический уровень значимости принимался при  $p < 0,017$ . Для формирования центильных таблиц рассчитали 10, 50 и 90 процентиля в каждой группе.

**Результаты и обсуждение.** При анализе полученных результатов было выявлено, что статистически значимые различия между группами женщин 60-64 и 65-69 лет установлены в следующих отведениях: Oz ( $p=0,016$ ), Td ( $p=0,002$ ). Между группами женщин 65-69 и 70-74 лет во всех исследуемых отведениях были установлены значимые различия: Fpz ( $p=0,011$ ), Fd ( $p < 0,001$ ), Fs ( $p < 0,001$ ), Cz ( $p < 0,001$ ), Cd ( $p < 0,001$ ), Cs ( $p=0,001$ ), Pz ( $p < 0,001$ ), Pd ( $p < 0,001$ ), Ps ( $p < 0,001$ ), Oz ( $p < 0,001$ ), Td ( $p < 0,001$ ), Ts ( $p=0,004$ ), Sum ( $p < 0,001$ ). В свою очередь, между группами женщин 60-64 и 70-74 лет значимые различия были выявлены в отведениях Fd ( $p=0,007$ ), Fs ( $p=0,005$ ), Cz ( $p=0,010$ ), Cd ( $p=0,001$ ), Pz ( $p=0,003$ ), Ps ( $p=0,018$ ), Sum ( $p < 0,001$ ).

В таблице представлено процентильное распределение УПП основных показателей от монополярных отведений у женщин исследуемых возрастных групп, а именно 60-64 лет, 65-69 лет, 70-74 лет. В ходе анализа полученных данных обнаружено, что с

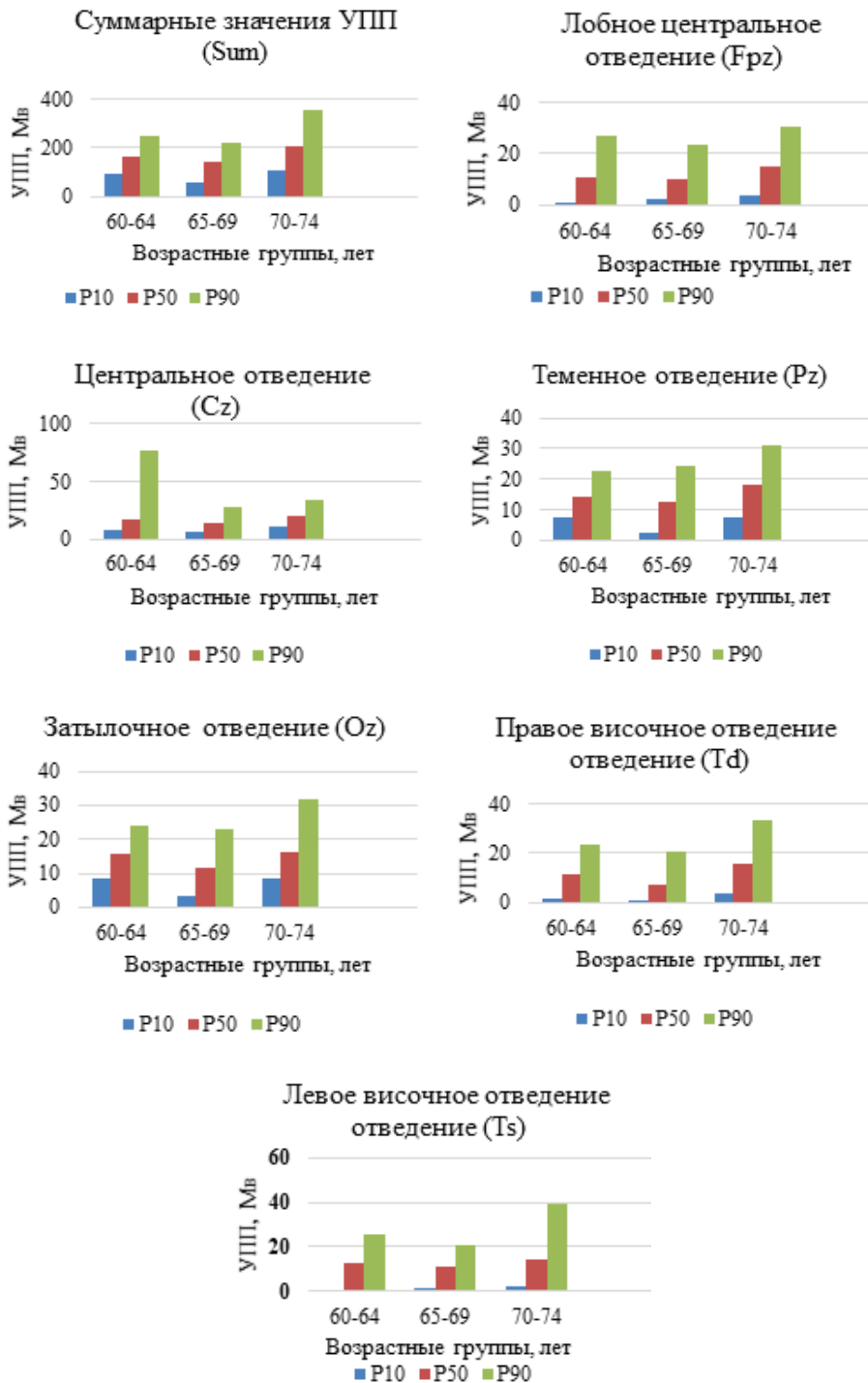
увеличением возраста во всех исследуемых группах отмечается колебание медианных значений УПП головного мозга.

Для наглядности представления был проведен анализ динамики показателей УПП суммарных (Sum), а также значения височных отведений и отведений по сагиттальной линии головного мозга у женщин исследуемых групп (рисунок). Выбор отведений был

#### Процентильное распределение уровня постоянного потенциала у обследованных женщин

Отведения	Процентили		
	10	50	90
60–64 года (Мв)			
Fd	-1,11	8,02	23,43
Fpz	0,15	10,58	26,91
Fs	0,46	8,98	22,54
Cd	5,41	14,73	24,49
Cz	7,71	17,37	76,64
Cs	5,22	15,47	24,12
Pd	3,96	15,11	25,02
Pz	7,50	14,32	22,39
Ps	5,43	14,68	26,80
Oz	8,58	15,66	23,87
Td	1,56	11,74	23,71
Ts	0,89	12,38	25,76
Sum	95,33	161,10	245,79
65–69 лет (Мв)			
Fd	-2,06	8,40	16,73
Fpz	2,07	9,96	23,18
Fs	0,88	6,17	21,76
Cd	0,90	14,02	25,17
Cz	5,99	14,37	27,23
Cs	4,26	14,54	23,99
Pd	2,41	11,30	22,96
Pz	2,70	12,78	24,59
Ps	4,06	12,65	24,08
Oz	3,52	11,76	23,06
Td	0,79	7,36	20,47
Ts	1,54	10,97	20,72
Sum	60,33	140,52	220,02
70–74 года (Мв)			
Fd	1,99	12,66	28,58
Fpz	3,54	14,99	30,24
Fs	3,33	12,99	30,31
Cd	9,25	19,56	34,11
Cz	10,92	20,55	34,09
Cs	8,45	18,40	34,94
Pd	7,68	17,33	32,95
Pz	7,76	18,34	30,87
Ps	7,87	19,46	32,02
Oz	8,70	16,49	31,76
Td	3,97	15,51	33,61
Ts	1,88	14,08	39,53
Sum	107,07	207,26	352,87





Показатели УПП головного мозга у женщин в исследуемых возрастных группах: 60-64 лет, 65-69 лет, 70-74 лет (P – процентиль)

обусловлен их информативностью и частотой анализа в исследованиях при оценке изменений нейроэнергообмена в различных возрастных группах [2, 11].

При анализе суммарных значений УПП (Sum) головного мозга обследованных установлено, что медианные значения УПП женщин 65-69 лет по сравнению с группой женщин 60-64

лет снизилась на 12,77%, а затем увеличилась на 26,79 % в группе женщин 70-74 лет. Вероятно, это может свидетельствовать о наличии специфической возрастной динамики с колебанием нейроэнергообмена головного мозга в различные возрастные отрезки.

При анализе медианных значений по основным отведениям сагитальной линии (Fpz, Cz, Pz, Oz) наблюда-

лась та же тенденция. Так, в лобном центральном отведении (Fpz), центральном (Cz), теменном центральном (Pz) и затылочном (Oz) отведениях медианные значения УПП головного мозга у женщин 65-69 лет по сравнению с группой женщин 60-64 лет уменьшились на 5,86 %, 17,27%, 10,75%, 24,93% и возросли на 41,68 %, 18,31%, 28,07%, 5,35% в группе женщин 70-74 лет соответственно.

Медианные значения в правом (Td) и левом (Ts) височных отведениях женщин 65-69 лет по сравнению с группой женщин 60-64 лет снизились на 37,31 и 11,31%, а затем увеличились на 32,11 и 13,73% в группе женщин 70-74 лет.

Согласно исследованию Л.Л. Клименко, А.И. Деева, В.Ф. Фокина метаболизм головного мозга с возрастом снижается [1]. Но в пожилом возрасте может наблюдаться разнонаправленное изменение между метаболизмом глюкозы и кислотно-щелочным балансом, свидетельствующее об окислительном стрессе [17]. Многие исследователи объясняют это нарастанием кислотности в мозговой ткани, обусловленной дегенеративными процессами (снижением кровотока и церебрального баланса pH) [9, 12].

Принято считать, что нейроэнергoметаболизм крайне чувствителен к стрессорным факторам и во многих исследованиях является показателем уровня адаптированности к стрессу [5,6,18]. В нашем исследовании в пожилом возрасте (60-64 года) наблюдаются высокие показатели УПП головного мозга. Вероятно, это можно объяснить сложным полиморфным сочетанием внешних (смена социальной роли, завершение трудоспособного возраста и выход на пенсию и т.д.) и внутренних (рост психоэмоциональной нагрузки, гормональные перестройки в постменопаузный период, физиологические изменения в организме) стрессорных факторов в жизни пожилой женщины [13].

Затем, в возрасте 65-69 лет, происходит постепенная выработка психических и физиологических компенсаторных механизмов, которая приводит к относительной нормализации нейроэнергообмена головного мозга. По результатам нашего исследования, стабилизация УПП происходит именно в промежутке 65-69 лет.

Очередное нарастание УПП головного мозга начинает проследиваться в возрасте 70-74 лет. При этом увеличение УПП может выступать как неблагоприятный признак возрастных дегенеративных изменений мозговой ткани

[12]. Вероятно, именно в этом возрасте начинает происходить спад физиологических компенсаторных процессов.

Таким образом, изменения УПП в пожилом возрасте являются отражением полиморфизма внешних и внутренних факторов, которые оказывают влияние на функциональное состояние головного мозга пожилой женщины.

**Заключение.** В исследуемых группах женщин пожилого возраста наблюдается изменение медианных значений УПП, демонстрирующее выраженные колебания распределения энергозатрат головного мозга в процессе старения. Исследования возрастной динамики энергетического обмена позволяют раскрыть механизмы функциональной активности головного мозга в пожилом возрасте, понимание которых может повысить объективность функциональной диагностики и, в конечном итоге, будет способствовать своевременной диагностике и профилактике нейродегенеративных изменений, что позволит отсрочить период спада компенсаторных механизмов нервной системы пожилого человека.

Важно отметить, что представленные возрастные процентильные таблицы были рассчитаны на основании исследования выборки женщин пожилого возраста, проживающих в приарктической зоне Российской Федерации. Для повышения эффективности диагностического потенциала исследования важно создать типовые центильные таблицы для мужчин и осуществить расширение охвата выборки за счет исследования пожилых людей в других регионах России.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Президента РФ для молодых ученых – кандидатов наук в рамках научного проекта № МК-4405.2022.1.4. А также при поддержке научно-образовательного центра мирового уровня «Российская Арктика: новые материалы, технологии и методы исследования».*

## Литература

1. Клименко Л.Л., Деев А.И., Фокин В.Ф. Энергетический метаболизм мозга в геронтологическом аспекте // Клиническая геронтология. 2010. № 9-10. С. 37-38
1. Klimenko L.L., Deev A.I., Fokin V.F. Brain energy metabolism in gerontological aspect // Clinical gerontology. 2010. No. 9-10. P. 37-38
2. Котцова О.Н., Аникина Н.Ю., Грибанов А.В. Половые различия церебрального энергообмена у жителей Арктической зоны РФ // Вестник уральской медицинской академической науки. 2021. Т.18. №1. С. 4-12
2. Kotsova O.N., Anikina N.Yu., Gribanov A.V. Sexual differences of cerebral energy exchange in residents of the Arctic zone of the Russian Federation // Bulletin of the Ural Medical Academic Science. 2021. Vol.18. No. 1. P. 4-12
3. Максимова А.А., Силина Ю.М. Диагностические возможности нейроэнергетического картирования при гипоксических поражениях головного мозга // Международный научно-исследовательский журнал. 2021. № 1. (103) Часть 3. С. 46-51
3. Maksimova A.A., Silina Yu.M. Diagnostic possibilities of neuroenergetic mapping in hypoxic brain lesions // International Scientific Research Journal. 2021. No. 1. (103) Part 3. P. 46-51.
4. Нейроэнергетическое картирование: новый инструмент диагностики патофизиологических изменений центральной нервной системы у детей с нарушениями развития / А.А. Максимова [и др.]. // Universum: медицина и фармакология: электрон. научн. журн. «Медицина и фармакология». 2021. 1(74). URL: <https://universum.com/ru/med/archive/item/11142>.
4. Neuroenergic mapping: a new diagnostic tool for pathophysiological changes in the central nervous system in children with developmental disorders / A.A. Maksimova [et al.]. // Universum: medicine and pharmacology: electron. scientific. journal. "Medicine and pharmacology". 2021. 1(74). URL: <https://universum.com/ru/med/archive/item/11142>.
5. Особенности адаптации метаболизма мозга и формирование заболеваний нервной системы / Л.П. Соколова [и др.]. // Евразийский Союз ученых. 2016. №29-1. С. 65-68
5. Features of adaptation of brain metabolism and the formation of diseases of the nervous system / L.P. Sokolova, [et al.]. // Eurasian Union of Scientists. 2016. No.29-1. P. 65-68.
6. Реакция церебрального энергометаболизма на холодовой стресс у молодых людей, проживающих в Арктическом регионе Российской Федерации / А.В. Грибанов, Н.Ю. Аникина, И.С. Кожевникова [и др.]. // Экология человека. 2019. №3. С. 17-23
6. The reaction of cerebral energy metabolism to cold stress in young people living in the Arctic region of the Russian Federation / A.V. Gribanov, N.Yu. Anikina, I.S. Kozhevnikova [et al.]. // Human Ecology. 2019. No.3. P. 17-23
7. Романчук Н. П. Мозг человека и природа: современные регуляторы когнитивного здоровья и долголетия // Бюллетень науки и практики. 2021. № 6. С. 146-190
7. Romanchuk N. P. Human brain and nature: modern regulators of cognitive health and longevity // Bulletin of Science and practice. 2021. No. 6. P. 146-190
8. Сверхмедленные физиологические процессы головного мозга человека и животных в экспериментальных и клинических исследованиях / Н.М. Галимов [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. 2009. №3. С. 63-69
8. Super-slow physiological processes of the human and animal brain in experimental and clinical studies / Galimov N. M. [et al.]. // Medical Bulletin of Bashkortostan. 2009. No.3. P. 63-69
9. Сибиль В.И. Возрастная динамика мозговой активности // Вестник экспериментального образования. 2017. №4 (13). С. 628-630
9. Sibyl V.I. Age dynamics of brain activity // Bulletin of Experimental Education. 2017. №4 (13). P. 628-630
10. Соколова Л.П., Черняев С.А. Нейрофункциональная активность мозга: возрастной аспект // Терапия. 2020. № 6 (3). С. 15-20
10. Sokolova L.P., Chernyaev S.A. Neurofunctional brain activity: age aspect // Therapy. 2020. No. 6 (3). P. 15-20
11. Старение головного мозга человека: морфофункциональные аспекты / А.В. Грибанов [и др.]. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2017. Т.117 (1-2). С. 3-7
11. Aging of the human brain: morphofunctional aspects / A.V. Gribanov [et al.]. // Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. Special issues. 2017. Vol.117 (1-2). P. 3-7.
12. Стрессы, коморбидность и качество жизни пожилого пациента / Е.С. Акарачкова [и др.] // Трудный пациент. 2019. №10. С.19-27
12. Stresses, comorbidity and quality of life of an elderly patient / E.S. Akarachkova [et al.]. // Difficult patient. 2019. No.10. P.19-27
13. Фокин В. Ф., Пономарева Н. В. Энергетическая физиология мозга. М.: Антидор, 2003. 288 с
13. Fokin V. F., Ponomareva N. V. Energetic physiology of the brain. M.: Antidor, – 2003. 288 p.
14. Функциональная активность головного мозга у пожилых женщин Арктической Зоны Российской Федерации с различным вегетативным тонусом / А.В. Грибанов [и др.] // Экология человека. 2023. № 3. С. 231-240
14. Functional brain activity in elderly women of the Arctic Zone of the Russian Federation with different vegetative tone / A.V. Gribanov [et al.]. // Human Ecology. 2023. No. 3. P. 231-240
15. Функциональное состояние головного мозга у пожилых женщин с различной степенью выраженности тревоги / И.Л. Фатеева [и др.] // Клиническая геронтология. 2022. Т. 28. № 7-8. С. 55-60
15. Functional state of the brain in elderly women with varying degrees of anxiety / I.L. Fateeva [et al.]. // Clinical gerontology. 2022. Vol. 28. No. 7-8. P. 55-60
16. Характеристика церебрального энергетического метаболизма у лиц пожилого возраста с нарушением когнитивных функций / Н.А. Лисова, Е.А. Черенева, С.Н. Шилов, Н.В. Никифорова // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2022. №5. С. 246-261
16. Characteristics of cerebral energy metabolism in elderly people with impaired cognitive functions / N.A. Lisova, E.A. Cherevena, S.N. Shilov, N.V. Nikiforova // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2022. No. 5. P. 246-261
17. Шмырев В.И., Соколова Л.П., Князева И.В., Адаптивная реактивность метаболизма мозга как универсальный патогенетический фактор развития болезни и реабилитационных возможностей организма. // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2013. №3. С. 53-56.
17. Shmyrev V.I., Sokolova L.P., Knyazeva I.V., Adaptive reactivity of brain metabolism as a universal pathogenetic factor of disease development and rehabilitation capabilities of the body. // Kremlin medicine. Clinical Bulletin. 2013. No.3. P. 53-56.

С.И. Вдовенко

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ЖИТЕЛЕЙ-СЕВЕРЯН В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ

DOI 10.25789/YMJ.2024.86.16

УДК 612.216.2; 612.66

С целью выявления онтогенетических особенностей в работе респираторной системы проведено комплексное исследование мужчин 15-74 лет – постоянных жителей г. Магадана. Установлена значимая возрастная динамика по большинству показателей внешнего дыхания. Максимальные значения наблюдались в группе юношей, после чего следовало их существенное снижение у мужчин старших возрастных групп. Обнаруженные сдвиги указывают на понижение резервных возможностей респираторной системы с увеличением продолжительности проживания в условиях Севера и могут свидетельствовать об уменьшении адаптационного потенциала организма вследствие хронического неблагоприятного воздействия природно-климатических факторов среды.

**Ключевые слова:** Север, адаптация, респираторная система, мужчины.

This study aimed at the specific performance of respiration system based on the ontogeny. Four hundred and fifty-two male residents of Magadan aged 15-74. Most indicators of external respiration proved to be significantly age specific. The maximum values were observed in the early adulthood followed by a fall in men of older age groups. The revealed changes indicated lowered reserve capabilities of the respiration performance with increasing duration of residence under the North conditions and suggested reduced adaptabilities of the body owing to the chronic adverse effects of natural and climatic environmental factors.

**Keywords:** North, adaptation, respiration system, men.

**Введение.** Суровость эколого-климатических факторов Северо-Востока России определяется не только длительным периодом пониженных температур атмосферного воздуха, но и, в первую очередь, совокупностью абиотических факторов среды (температурно-влажностный и ветровой режим, изменения суточной и сезонной светопериодики, влияние гелиофизических факторов и т.д.). При этом в данном регионе (Магаданская область, Чукотка, Якутия) жесткость погодных проявлений достигает своего максимума [8]. Среди всех физиологических систем организма особое место по праву занимает система внешнего дыхания, которая ввиду непрерывного контакта с окружающей средой испытывает постоянное напряжение [9]. Данный процесс усиливается выраженными возрастными изменениями в работе респираторной системы, проявляющимися на различных уровнях – от дыхательной мускулатуры до проводящей и конвективной зоны легких [2, 6, 12, 13]. Оптимальное функциональное состояние дыхательной системы является залогом адекватного кислородообеспечения повышенных метаболических запросов организма в

условиях холода, что представляется особенно важным, поскольку на фоне возрастной динамики в работе легких возможно проявление гипоксических изменений в результате снижения интенсивности тканевого дыхания [7].

Исходя из вышесказанного, **целью** данного исследования является выявление изменений в работе системы внешнего дыхания у мужчин различных возрастных групп – постоянных жителей г. Магадана.

**Материалы и методы исследования.** Было обследовано 452 лица мужского пола из числа европеоидов, постоянно проживающих в г. Магадане. Все обследуемые были разделены на четыре группы: подростки,  $n = 85$  (средний возраст  $16,2 \pm 0,06$  лет, длина тела  $179 \pm 0,75$  см, масса тела  $66,5 \pm 1,27$  кг), юноши,  $n = 235$  ( $19,2 \pm 0,5$  лет,  $178,9 \pm 0,7$  см,  $66,4 \pm 1,2$  кг), мужчины зрелого возраста,  $n = 89$  ( $37,1 \pm 0,59$  лет,  $180,3 \pm 0,68$  см,  $84,1 \pm 0,9$  кг), мужчины пожилого возраста,  $n = 43$  ( $65,6 \pm 1,09$  лет,  $174,1 \pm 1,16$  см,  $86,1 \pm 2,18$  кг).

Функция внешнего дыхания (ФВД) мужчин оценивалась классическим и хорошо зарекомендовавшим себя методом индексации объемного давления и пневматического потока на медицинском спирографе «Диамант-С». Все базовые характеристики ФВД автоматически сравнивались с должными значениями, представляющими собой величины, рассчитанные для популяции жителей Центральной ча-

сти России [5]. Анализировался 21 показатель: жизненная и форсированная емкость легких (ЖЕЛ; ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>, л), пиковая объемная скорость (ПОС, л/с), время достижения ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ПОС (с), мгновенные объемные скорости на участках 25%, 50 и 75% от ФЖЕЛ (МОС<sub>25%</sub>; МОС<sub>50%</sub>; МОС<sub>75%</sub>, л/с), средняя объемная скорость (СОС<sub>25-75%</sub>, л/с), а также два индекса бронхообструкции – Генслера и Тиффно (ИТ; ИГ, %).

Обработку полученного материала производили с использованием прикладного пакета статистического анализа. Результаты обработки представлены в виде среднего значения (М) и ошибки средней арифметической ( $\pm m$ ). Статистическая значимость различий определялась с помощью критерия Шеффе. Критический уровень значимости (p) в работе принимался равным 0.05; 0.01; 0.001.

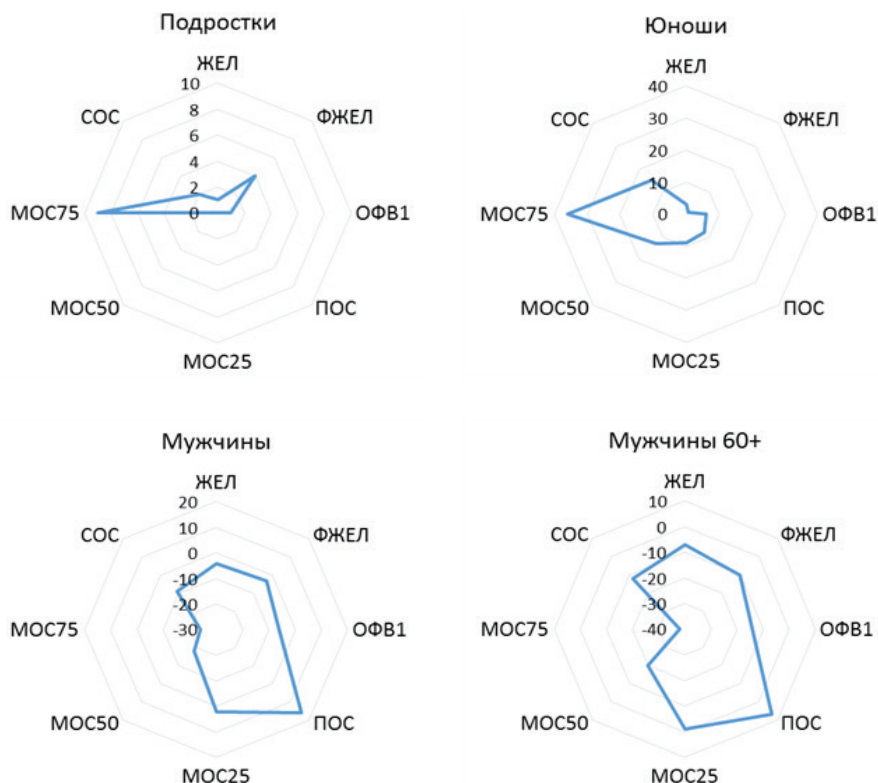
Все исследовательские работы проводились в соответствии с принципами Хельсинской декларации, протокол исследования был одобрен локальной комиссией по биоэтике НИЦ «Арктика» ДВО РАН. Дыхательным маневрам предшествовало обязательное детальное разъяснение всех нюансов предстоящих исследований и получение письменного согласия у каждого обследуемого.

**Результаты и обсуждение.** В таблице представлена возрастная дина-

## Показатели функции внешнего дыхания у лиц мужского пола различного возраста (M±m)

Изучаемый показатель	Группа обследованных				Уровень значимости различий					
	Подростки (1)	Юноши (2)	Мужчины (3)	Мужчины 60+ (4)	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
Тжел (с)	1,95±0,07	1,88±0,04	2,31±0,09	2,1±0,12	p=0,39	p<0,05	p=0,29	p<0,001	p=0,09	p=0,17
ЖЕЛ (л)	4,97±0,07	5,03±0,04	5,1±0,07	3,8±0,08	p=0,46	p=0,2	p<0,001	p=0,47	p<0,001	p<0,001
ЖЕЛ (%)	101±1,69	103±0,75	96±1,01	93±1,99	p=0,29	p<0,05	p<0,05	p<0,001	p<0,001	p=0,19
Тфжел (с)	1,92±0,08	1,42±0,03	3,15±0,1	3,2±0,21	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p=0,83
ФЖЕЛ (л)	4,93±0,06	4,84±0,05	5,03±0,08	3,6±0,13	p=0,26	p=0,33	p<0,001	p=0,07	p<0,001	p<0,001
ФЖЕЛ (%)	104±1,44	101±0,81	97±1,24	90±2,38	p=0,08	p<0,001	p<0,001	p<0,01	p<0,001	p<0,05
ОФВ <sub>1</sub> (л)	4,2±0,07	4,43±0,04	4,03±0,07	2,8±0,11	p<0,01	p=0,01	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
ОФВ <sub>1</sub> (%)	101±1,6	106±0,73	94±1,34	86±2,55	p<0,01	p<0,01	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,01
Тпос (с)	0,16±0,01	0,17±0,01	0,12±0,01	0,1±0,01	p=0,49	p<0,01	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p=0,17
ПОС (л/с)	8,87±0,18	9,68±0,1	11,13±0,18	8,4±0,32	p<0,001	p<0,001	p=0,21	p<0,001	p<0,001	p<0,001
ПОС (%)	100±2,05	108±0,97	116±1,8	107±3,18	p<0,001	p<0,001	p=0,07	p<0,01	p=0,77	p<0,05
МОС <sub>25%</sub> (л/с)	7,91±0,19	8,73±0,1	8,97±0,22	7,2±0,33	p<0,001	p<0,001	p=0,07	p=0,33	p<0,001	p<0,001
МОС <sub>25%</sub> (%)	100±2,37	109±1,32	102±2,35	99±3,88	p<0,01	p=0,55	p=0,83	p<0,05	p<0,05	p=0,51
МОС <sub>50%</sub> (л/с)	5,52±0,16	6,38±0,09	4,94±0,15	3,7±0,3	p<0,001	p<0,01	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
МОС <sub>50%</sub> (%)	100±2,94	113±1,54	82±2,37	80±4,94	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p=0,72
МОС <sub>75%</sub> (л/с)	3,03±0,1	3,78±0,06	2,1±0,08	1,2±0,1	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
МОС <sub>75%</sub> (%)	109±3,69	136±2,3	76±2,7	62±5,57	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,05
СОС <sub>25-75%</sub> (л/с)	5,5±0,14	6,24±0,08	5,34±0,14	4±0,23	p<0,001	p=0,43	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
СОС <sub>25-75%</sub> (%)	102±2,54	115±1,29	91±2,22	88±4,14	p<0,001	p<0,01	p<0,01	p<0,001	p<0,001	p=0,53
ИТ, %	84±1,04	88±0,53	78±0,83	71±1,55	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
ИГ, %	85±1,07	92±0,45	80±0,77	78±1,77	p<0,001	p<0,001	p<0,01	p<0,001	p<0,001	p=0,31

мика показателей системы внешнего дыхания в ряду от подростков до мужчин пожилого возраста, а на рисунке – относительное (в %) отклонение от должных величин. По приведенным данным видно, что наибольшее количество различий наблюдалось между группами юношей и мужчин трудоспособного и пожилого возраста, а наименьшее – между мужчинами двух старших возрастных групп. Отметим тот факт, что для всех без исключения групп были обнаружены значимые различия в отношении показателей форсированного выдоха за первую секунду, проходимости мелких бронхиол и индекса бронхообструкции Тиффно. Если рассматривать отдельные показатели внешнего дыхания, можно увидеть сходные тенденции для времени спокойного и форсированного выдоха – минимальные значения в обоих случаях были характерны для юношей, а максимальные – для мужчин средней и старшей возрастных групп. Показатель жизненной емкости легких, который ввиду своей воспроизводимости является ценным физиологическим показателем оценки состояния легочной ткани в целом [4], как в фактиче-



Положительная и отрицательная динамика показателей внешнего дыхания обследованных лиц мужского пола, %.



ских (л), так и относительных (%) величинах, был значимо ниже у мужчин старшего возраста относительно большинства других возрастных групп. Точно такая же картина была установлена и для форсированной емкости легких; самые высокие значения были у подростков и юношей, значимых межгрупповых различий для которых установлено не было. Полученные результаты в целом согласуются с данными Л.Б. Ким [6], указывающими на возрастное снижение ЖЕЛ, однако в нашем случае это происходит в более широком диапазоне и несколько позже – не с 30 до 50, а с 35 до 65 лет.

Среди обширной группы данных объемно-скоростных величин показателей работы бронхолегочной системы все без исключения указывали на значимую межгрупповую динамику. Величина форсированного выдоха за первую секунду является важнейшим показателем, так как первой реагирует и указывает на возможные обструктивные нарушения проходимости легких, и в норме она должна составлять не менее 0,8 от жизненной емкости легких [17]. Так,  $ОФВ_1$  значимо повышаясь до 106 % у юношей, далее опускался до 94 % и 86 % у мужчин средней и старшей возрастных групп соответственно. Время достижения ПОС также уменьшалось в ряду от юношей к пожилым мужчинам. Начальная часть экспираторной кривой (25-33% объема легких) в большей степени зависит от прилагаемого мышечного усилия, а не механических свойств легочной ткани [10]. В наших исследованиях ПОС как начальная составляющая данной кривой достигала своих наивысших значений в абсолютных и относительных величинах у мужчин трудоспособного возраста. В данном случае можно с большой долей уверенности предположить, что именно наибольшее развитие экспираторных мышц у мужчин трудоспособного возраста способствует достижению максимального значения по показателю ПОС в данной группе.

Проподимость крупных, средних и мелких бронхов демонстрировала схожую тенденцию изменений с возрастом, когда наивысшие значения фиксировались для лиц из группы юношей – для них наблюдалось повышение относительно подростков, а далее шло снижение к группе мужчин пожилого возраста. Следует отметить, что если в подростковом возрасте значения проходимости бронхов в основном соответствовали возрастным должным величинам, то у юношей отклонения

происходили в сторону расширения воздухоносных путей, а у старших возрастных групп – в сторону значительного сужения бронхов. На возросшее сопротивление экспираторному потоку также указывают более высокие значения Тжел и Тфжел (Т - время достижения ЖЕЛ/ФЖЕЛ) у лиц данных групп. О снижении с возрастом показателей функции внешнего дыхания указано и в исследованиях других авторов [14, 15], оно обусловлено изменениями как в самой легочной ткани, так и в дыхательных мышцах, что оказывает влияние на легочную функцию.

Обращают на себя внимание показатели  $МОС_{50\%}$  и  $МОС_{75\%}$ , изолированное снижение которых может быть ранним признаком наличия бронхообструкции [11]. При этом чем меньше были легочные структуры, тем радикальнее обнаруженное межгрупповое падение бронхиальной проходимости. Наибольшая вариативность была установлена для показателя проходимости мелких (дистальных) бронхиол, для которых диапазон отклонений составил 74% при максимуме у юношей и минимуме у мужчин старшего возраста. Учитывая, что  $МОС_{75\%}$  отражает раскрытие мелких бронхиол, способствующих увеличению остаточного объема и приросту массы теплого воздуха в легочном дереве после выдоха [3], обнаруженный факт существенного снижения значений данного показателя с возрастом представляется весьма тревожным. В работе J.F.Morris с соавт. отмечена отрицательная корреляционная связь показателя проходимости бронхиол данного типа с возрастом [16]. Обращает на себя внимание, что в исследованиях И.В. Аверьяновой общеизвестный факт возрастного снижения тонуса блуждающего нерва дополнен данными для мужчин-северян, у которых установлена идентичная тенденция уменьшения активности парасимпатического звена ВНС, что смещает симпатовагальный баланс в относительное состояние симпатической активности [1]. В данном аспекте установленное изменение бронхопродимости нельзя объяснить с точки зрения смещения баланса ВНС, так как 20-40 %-ное сужение бронхов явно противоречит представлению о влиянии возрастной симпатикотонии. Очевидно, что причинно-следственные связи подобной легочной динамики следует искать в плоскости комплексных межсистемных адаптационных механизмов, что будет являться предметом наших будущих исследований.

Межгрупповая динамика индексов бронхообструкции (ИТ, ИГ) имела сходный характер – значимое повышение до максимальных уровней от группы подростков к лицам юношеского возраста и постепенное снижение к старшей возрастной группе.

**Заключение.** Проведенные исследования показали выраженную межгрупповую динамику в работе бронхолегочной системы мужчин-северян, прежде всего трудоспособного и старшего возраста, указывающую на ограничения проходимости бронхов различного диаметра, что может свидетельствовать о потенциальной вероятности развития бронхообструктивных нарушений и уменьшении адаптационного потенциала организма. Данные изменения на фоне хронического неблагоприятного воздействия природно-климатических факторов среды указывают на возрастное повышение напряжения в работе легких, проявляющееся наиболее выражено в отношении мелких бронхиол, когда возрастает риск ограничения доступа кислородообогащенной воздушной смеси в дистальные отделы легких, где происходит основная часть газообмена в перфузированных альвеолах ацинусов. Подобная картина может быть следствием перенапряжения в работе респираторной системы (после достижения пика в юношеском возрасте), ведущего к рассогласованию и ослаблению регуляторных механизмов, что требует дальнейшего детального изучения.

## Литература

1. Аверьянова И.В. Особенности показателей variability сердечного ритма в популяции жителей-северян юношеского, зрелого и пожилого возраста // Успехи геронтологии. 2023. Т. 36, № 1. С. 36-42.
2. Аверьянова И.В. Features of heart rate variability indicators in the population of Northerners of youthful, able-bodied and elderly age // Successes of gerontology. 2023. Vol. 36, No. 1. P. 36-42.
3. Белозерова Л.М., Одегова Т.В. Метод определения биологического возраста по спирографии // Клинич. геронтология. 2006. Т. 12, № 3. С. 53-56.
4. Belozerova L.M., Odegova T.V. The method of determining biological age by spirometry // Clinical gerontology. 2006. Vol. 12, No. 3. P. 53-56.
5. Вдовенко С.И., Аверьянова И.В. Сравнительные особенности метаболизма и функции внешнего дыхания у юношей-постоянных жителей различных климатогеографических зон Северо-Востока России // Якутский медицин. журнал. 2019. № 2 (66). С. 28-31. DOI: 10.25789/YMJ.2019.66.08
6. Vdovenko S.I., Averyanova I.V. Comparative features of metabolism and functioning of the external respiration in young male residents of different climatic and geographical areas of Russian

North-East // Yakut medical journal. 2019. Vol. 2, No. 66. P. 28-31/ DOI: 10.25789/YMJ.2019.66.08

4. Возрастные изменения внешнего дыхания у человека / Михайлов П.В., Осетров И.А., Ахапкина А.А., Муравьев А.А. // Ярославский педагогический вестник. 2012. № 4. С. 172-175.

Age-related changes in human external respiration / Mihajlov P.V., Osetrov I.A., Ahapkina A.A., Murav'jov A.A. // Yaroslavl Pedagogical Bulletin. 2012. Vol. 4. P. 172-175.

5. Инструкция по применению формул и таблиц должных величин основных спирографических показателей / Клемент Р.Ф. [и др.], М.-Л.: МЗ СССР, ВНИИ пульмонологии, 1986. 79 с.

Instructions for the use of formulas and tables of proper values of the main spirometric indicators / Klement R.F. [et al.], M-Leningrad, 1986. 79 p.

6. Ким Л.Б. Состояние внешнего дыхания у жителей Крайнего Севера в зависимости от возраста и полярного стажа // Бюлл. СО РАМН. 2010. Т. 30, № 3. С. 18-23.

Kim L.B. The state of external respiration in the inhabitants of the Far North, depending on age and polar experience // Bulletin of Siberian Medicine. 2010. Vol. 30, No. 3. P. 18-23.

7. Колчинская А.З., Лябах Е.Г., Филиппов М.М. Общие представления о гипоксии нагрузки, ее генезе и компенсации. Вторичная тканевая гипоксия / под ред.

А.З. Колчинской. К., 1983. С. 183-191. Kolchinskaya A.Z., Ljabah E.G., Filippov M.M. General ideas about load hypoxia, its genesis and compensation. Secondary tissue hypoxia / edited by A.Z. Kolchinskaya. K., 1983. P. 183-191.

8. Механизмы влияния атмосферных загрязнений на течение заболеваний легких / Луценко М.Т. [и др.] // Пульмонология. 1992. № 1. С. 6-10.

Mechanisms of influence of atmospheric pollution on the course of lung diseases / Lucenko M.T. [et al.] // Pulmonology. 1992. Vol. 1. P. 6-10.

9. Резервы организма и здоровье студентов из различных климатогеографических регионов / Агаджанян Н.А. [и др.] // Вестник Российского ун-та Дружбы народов. Серия: Медицина. 2006. № 2. С. 37-41.

Body reserves and health of students from different climatogeographic regions / Agadzhanjan N.A. [et al.] // RUDN Journal of Medicine. 2006. Vol. 2. P. 37-41.

10. Черняк В.А., Неклюдова Г.В. Спирометрия: как избежать ошибок и повысить качество исследования // Практич. пульмонология. 2016. № 2. С. 47-55.

Chernyak V.A., Nekljudova G.V. Spirometry: how to avoid mistakes and improve the quality of research // Practical pulmonology. 2016. Vol. 2. P. 47-55.

11. Assessment of respiratory function in stu-

dents, residing in different Industrial areas / Konkabaeva A.E. [et al.] // European Researcher. 2013. Vol. 56, No. 8-1. P. 2017-2022.

12. Crapo R.O. The role of reference values in interpreting lung function tests // Eur. Respir. J. 2004. Vol. 24, No. 3. P. 341-342. DOI: 10.1183/09031936.04.00063804

13. Guenette J.A., Witt J.D., McKezie D.C. Respiratory mechanics during exercise in endurance-trained men and women // J. Physiol. 2007. Vol. 581, No. 3. P. 1309-1322. DOI: 10.1113/jphysiol.2006.126466

14. Janssens J.P., Pache J.C., Nicod L.P. Physiological changes in respiratory function associated with ageing // Eur Respir J. 1999. Vol. 13. P. 197-205. DOI: 10.1183/09031936.99.14614549

15. Kim J., Sapienza C.M. Implications of expiratory muscle strength training for rehabilitation of the elderly: Tutorial // J Rehabil Res Dev. 2005. Vol. 42. P. 211-224. DOI: 10.1682/jrrd.2004.07.0077

16. Morris J.F., Koski A., Breese J.D. Normal values and evaluation of forced end-expiratory flow // Am Rev Respir Dis. 1975. Vol. 111, No. 6. P. 755-62. DOI: 10.1164/arrd.1975.111.6.755. PMID: 1137244

17. Reference values for forced spirometry / Roca J. [et al.] // Eur. Respir. J. 1998. Vol. 11, No. 4. P. 1354-1362. DOI: 10.1183/09031936.9.11061354

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

DOI 10.25789/YMJ.2024.86.17

УДК 611.08\$=57.08

С.Э. Аветисов, А.К. Дзамихова, А.В. Шитикова,  
Ю.М. Ефремов, П.С. Тимашев

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ БИОМЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ РОГОВИЦЫ

В обзоре представлены описание методов и результаты различных экспериментальных исследований биомеханических свойств роговицы: методика растяжения образцов, способ индентации, а также атомно-силовая микроскопия. В качестве «источников» образцов рассмотрены роговицы экспериментальных животных и человека (в частности, донорских глаз и материала, полученного в результате кератопластики). Селективная оценка отдельных структур роговицы с помощью классических механических тестов на растяжение в известной степени лимитирована из-за достаточно малой толщины этих структур и, как следствие, сложностей фиксации образца. В реальной практике перспективным остается использование более адаптированных для проведения подобных исследований индентации и атомно-силового микроскопа, с одной стороны, исключающих необходимость механической фиксации образца, а с другой – обеспечивающих возможность исследования различных участков и поверхностей последнего.

**Ключевые слова:** роговица, биомеханические свойства, методы экспериментальной оценки.

The review presents a description of methods and results of various experimental studies of corneal biomechanical properties: the technique of tensile testing, the indentation method, and atomic force microscopy. Corneas of experimental animals and humans (in particular, donor eyes and material obtained as a result of keratoplasty) are considered as "sources" of samples. Selective evaluation of individual corneal structures using classical mechanical tensile tests is limited to a certain extent due to the rather small thickness of these structures and, as a consequence, difficulties in fixing the specimen. In real practice, it remains promising to use indentation and AFM, which are more adapted for such studies, on the one hand, eliminating the need for mechanical fixation of the specimen, and on the other hand, providing the possibility of studying various areas and surfaces of the latter.

**Keywords:** cornea, biomechanical properties, methods of experimental evaluation.

**АВETИCOB Сергей Эдуардович** – д.м.н., проф., акад. РАН, научн. руковод. НИИ глазных болезней им. М.М. Краснова, зав. кафедрой Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0001-7115-4275; **ДЗАМИХОВА Асият Касумовна** – аспирант НИИ глазных болезней им. М.М. Краснова, asiata.abukerimova@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2245-6346.

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова: **ШИТИКОВА Алина Викторовна** – ассистент кафедры, ORCID: 0000-0001-8249-9703, **ЕФРЕМОВ Юрий Михайлович** – к.б.н., зав. отделом Ин-та регенеративной медицины Первого МГМУ, ORCID: 0000-0001-7040-253X, **ТИМАШЕВ Петр Сергеевич** – д.х.н., проф., научн. руковод. Ин-та регенеративной медицины, ORCID: 0000-0001-7773-2435.

Энциклопедическое толкование определяет биомеханику как «раздел биофизики, на основе моделей и методов изучающий механические свойства биологических тканей, отдельных структур и органов». С точки зрения решаемых задач, биомеханические исследования можно условно разделить на фундаментальные и прикладные. В первом случае речь идет об определении различных показателей, характеризующих механические свойства тканей, а во втором – помимо этого, о клиническом значении этих свойств в плане потенциального влияния на патогенез, методы диагностики и лечения различных заболеваний [2].

Роговица, являясь частью наружной фиброзной оболочки глаза, помимо проведения и преломления лучей света, обеспечивает функцию поддержания определенной формы глазного яблока, в первую очередь связанную с биомеханическими свойствами. Кроме этого именно роговица является зоной «приложения» наиболее распространенных в клинической практике апланационных методов измерения внутриглазного давления, и определяемые показатели могут в том числе зависеть и от «биомеханики» роговицы. Таким образом, в отношении роговицы прикладное направление биомеханических исследований связано с решением задач диагностики и мониторинга глаукомы, а также патологических изменений ее толщины и формы, индуцированных заболеваниями и хирургическими вмешательствами [1, 3, 5, 11, 13-15, 19, 22-23, 26-27, 32, 37, 44].

Методы оценки «биомеханики» роговицы разделяют на клинические и экспериментальные. Клинические, или прижизненные (*in vivo*), методы исследования основаны на анализе изменений формы роговицы в результате какого-либо воздействия, например, с помощью тонометра Маклакова различной массы или струи воздуха (эластометрия и двунаправленная пневмоапланация роговицы соответственно). Экспериментальные методы базируются на механических испытаниях изолированных образцов роговицы (*ex vivo*), полученных у экспериментальных животных, из донорских глаз человека, а также в результате каких-либо хирургических вмешательств на роговице [28].

Для характеристики биомеханических особенностей материала используют такой показатель, как модуль Юнга (модуль упругости), характеризующий сопротивление материала рас-

тяжению/сжатию (т.е. жесткость). При этом основой биомеханических тестов является оценка индуцированной и выраженной в различной степени деформации образца. В модельных экспериментах используют механическое растяжение образцов до момента разрыва, метод индентации, а также атомно-силовую микроскопию [4, 8, 15, 52]. Выбор метода механического тестирования существенно зависит от метрических характеристик (в частности, площади и объема) образцов, которые во многом связаны с методикой получения последних.

**Цель** настоящего обзора – анализ современных экспериментальных методов исследования биомеханических свойств роговицы.

**Методы, основанные на растяжении образцов.** Наиболее распространенным методом является одноосное растяжение образцов биоматериала, подготовленных в виде мембран, пленок, полосок [7, 12, 34, 47, 49]. Фрагменты роговицы в виде полосок могут быть получены из её различных слоёв и в различных направлениях [50]. Следует отметить, что т.н. пробоподготовка образцов роговицы связана с определенными сложностями в плане достижения равномерной толщины/ширины полоски по всему образцу, а также применения образцов малых размеров для уменьшения влияния гетерогенности биомеханических свойств материала на конечные результаты исследования.

В ходе эксперимента полоску материала закрепляют с двух концов в специальных держателях. При этом необходима одновременная стабильная фиксация без повреждений, которые могут стать причиной разрыва образца в области держателей [29-30, 49]. В ряде случаев применяют держатели, созданные специально под определенный образец, а в некоторых случаях используют фиксацию образца в держателе с помощью клея.

Перед растяжением, как правило, производят преднапряжение образца до минимальной детектируемой прибором силы и устанавливают начальную длину образца. В некоторых случаях применяют циклы предварительной нагрузки/разгрузки с небольшой амплитудой растяжения [25]. Предварительная циклическая обработка образца позволяет получать более воспроизводимые результаты измерений механических свойств. Выбор необходимого количества циклов предварительной обработки проводят по наилучшему совпадению графиков

напряжения-деформация в последующих циклах [38-39].

Растяжение образца осуществляют за счет перемещения одного из держателей с заданной скоростью с помощью как специальных установок [10, 49], так и универсальных механических испытательных систем [48]. В процессе тестирования регистрируют перемещение держателя и силу растяжения, как правило, с помощью специальных тензодатчиков. Растяжение проводят до разрыва образца. Полученные зависимости относительного удлинения (отношение удлинения к начальной длине образца, в %) от напряжения (отношение силы к начальной площади поперечного сечения образца, в кПа или МПа) используют для определения модуля упругости (модуля Юнга при растяжении), удлинения при разрыве (максимальное удлинение) и напряжения при разрыве (максимальное напряжение). Модуль упругости определяют по наклону участка с линейной зависимостью напряжений от деформации. Величина модуля упругости характеризует жесткость материала: чем больше наклон линейного участка, тем выше модуль упругости и тем более жестким является материал. Максимальное удлинение и напряжение характеризуют прочность и устойчивость материала к разрыву.

Сравнение биомеханических свойств роговицы человеческих и свиных глаз было проведено путем одноосного растяжения на устройстве «Instron» [9]. Получены схожие результаты по модулю упругости (для роговицы глаз человека и свиньи  $42,814 \pm 11,674$  и  $39,261 \pm 11,039$  МПа соответственно), что позволило сделать вывод о возможности использования по этому критерию роговицы свиного происхождения в качестве замены человеческой при различных экспериментальных исследованиях.

При кератоконусе отмечено более высокое значение деформации ( $0,45 \pm 0,05$  N) при более низкой нагрузке ( $8,2 \pm 1,5$  N) в сравнении с данными контрольной группы ( $0,35 \pm 0,03$  N при нагрузке  $17,9 \pm 0,9$  N), а также снижение модуля Юнга ( $156 \pm 35$  и  $376 \pm 38$  МПа соответственно) [10]. Аналогичные данные были получены и в другом исследовании [36]. В то же время при сравнении жесткости условно нормальных образцов роговицы (донорские глаза) и образцов роговицы при кератоконусе существенной разницы выявлено не было [24].

Следует отметить, что классический принцип одноосного растяжения



(т.е. приложения силы в одном направлении) не исключает возможности влияния на конечный результат анизотропности биомеханических свойств роговицы, обусловленной определенной ориентацией стромальных фибрилл.

Разновидностью механического растяжения является воздействие на образец с помощью жидкости (англ. «inflation test»), с последующей регистрацией отклонения образца от исходного положения в зависимости от уровня гидростатического давления. Метод является более сложным в плане фиксации образца и регистрации деформации и требует прочного и герметичного закрепления дискообразного образца роговицы по периметру. Роговица, таким образом, как мембрана разделяет две соседние камеры, в одну из которых нагнетают жидкость (физиологический раствор) для создания гидростатического давления, одновременно регистрируя степень отклонения роговицы от исходного положения в зависимости от уровня давления жидкости. Регистрацию отклонения проводят с помощью видеокамеры или более сложными способами (лазерные датчики, специальные маркерные объекты на поверхности роговицы). Для расчёта модуля упругости требуются специальные модели, описывающие механическое поведение мембран.

При селективном исследовании различных слоев роговицы кролика и человека методом растяжения давлением жидкости был сделан вывод о меньшей растяжимости стромы по сравнению с десцеметовой мембраной независимо от видовой принадлежности [32]. В другой работе проведена оценка «биомеханики» десцеметовой мембраны животных (коров, свиней, крыс) и человека в сравнении с передней капсулой хрусталика [17]. В человеческих образцах биомеханические свойства десцеметовой мембраны и капсулы хрусталика были схожими в отличие от образцов животного происхождения, в которых мембрана оказалась более жесткой, чем капсула хрусталика.

**Метод индентации.** Механическое тестирование с помощью микро- и наноиндентации активно используют для оценки жесткости различных полимерных материалов и металлов, а в последние годы метод начали активно применять и для исследования биологических материалов, в том числе мягких тканей [31, 41, 42]. В последнем случае характерные значения де-

формации при использовании данного метода составляют всего десятки-сотни микрометров, поэтому термин «микроиндентация» является более обоснованным. Измерения методом индентации проводят как на специализированных приборах [31], так и с помощью универсальных измерительных систем [21]. Требования к образцу в таких экспериментах минимальны и включают определенную ровность поверхности, достаточную толщину для продавливания (сотни микрометров) и возможность стабильного закрепления на поверхности. При измерениях в воздушной среде для предотвращения скольжения и латеральных перемещений нижней части образца по поверхности подложки на неё приклеивают наждачную бумагу. При измерении в жидкости образец обычно приклеивают к подложке.

В процессе индентации осуществляют контролируемое погружение индентора в поверхность образца. Контактная часть индентора может быть выполнена в форме цилиндра, конуса, пирамиды, но для исследования мягких образцов с целью предотвращения повреждений чаще применяют сферы микрометровых или миллиметровых размеров. Индентор выполнен из жесткого материала (металл, рубин) с целью предотвращения его деформации в ходе индентации. Индентор конструктивно связан с тензометрическим датчиком, измеряющим силу, действующую на индентор, а также с двигателями для перемещения индентора относительно образца. При индентации происходит вертикальное перемещение, в то время как латеральное перемещение можно использовать для индентации в различных точках образца, то есть для картирования механических свойств [21, 40].

Исследование, как правило, начинают при расположении контактной части прибора на некоторой высоте над или в непосредственном контакте с образцом, а индентацию проводят до заданных глубины или нагрузки. В последнем случае процесс индентации осуществляют на постоянной скорости движения индентора до момента фиксации тензометрическим датчиком заданной силы, после чего индентор начинает обратное движение. В результате определяют зависимость силы ( $F$ ) от глубины продавливания ( $\delta$ ), и используют модели контактной механики для получения значения модуля Юнга (модуль Юнга при индентации). Например, для сферического индентора, зависимость сила-индентация аппрок-

симируют следующим уравнением, соответствующим модели Герца [41]:

$$F = \frac{4}{3} f(\delta) \frac{E}{1-\nu^2} \delta^{\frac{3}{2}} \sqrt{R},$$

где  $E$  – модуль Юнга,  $\nu$  – коэффициент Пуассона образца (принимается равным 0.5 для большинства биологических образцов),  $R$  – радиус индентора.

Для образцов, чья толщина сопоставима с глубиной индентации, необходима поправка на толщину в виде рассчитанной для данного случая и известной по литературе функции  $f(\delta)$  [18, 24].

Текущее развитие метода микроиндентации связано с применением более сложных моделей, описывающих помимо упругого, вязкоупругое и нелинейное поведение образца [43]. Для этого в процесс тестирования добавляют фазу, включающую оценку релаксации сил или ползучести, путем удерживания индентора на постоянной глубине или на постоянном уровне силы воздействия, соответственно.

С помощью наноиндентации была проведена оценка биомеханических свойств 17 роговиц с кератоконусом и 10 условно здоровых роговиц, непригодных для трансплантации. Наноиндентация была проведена на глубине 25 мкм при скорости приложения силы 300 мкН/мин. В результате более низкое значение модуля упругости было выявлено при кератоконусе ( $23,2 \pm 15,0$  и  $48,7 \pm 20,5$  кПа) [33].

В другом экспериментальном исследовании метод был использован для оценки изменений «биомеханики» роговицы кроликов в результате кроссликинга роговицы: после удаления в центральной зоне эпителия роговицу обрабатывали фотосенсибилизатором рибофлавином и проводили УФ-излучение в течение 30 мин с мощностью 3 мВт/см<sup>2</sup>. В результате отмечено значительное увеличение жесткости роговицы: увеличение модуля Юнга на 78,4-87,4%, предельного напряжения – на 69,7-106,0% и снижение предельной деформации на 0,57-78,4% в течение 8 мес. наблюдения [53]. В аналогичном исследовании после кроссликинга для топографической оценки изменений «биомеханики» роговицы кроликов были выделены 5 зон индентации на расстоянии до 1,5; 1,5-3,0; 3,0-4,5; 4,5-6,0 и 6,0-7,5 мм от центральной зоны образца. Отмечено увеличение модуля упругости, более выраженное в центральной зоне [51].

**Атомно-силовая микроскопия.** Атомно-силовой микроскоп (АСМ) яв-



ляется разновидностью сканирующего зондового микроскопа, получивший широкое применение в области биологических исследований [6]. Процесс построения изображения в АСМ основан на сканировании поверхности специальным зондом, называемым кантилевером. Кантилевер представляет собой упругую балку (консоль) микрометровых размеров, которая на одном конце закреплена на специальном основании, а на свободном – представляет собой взаимодействующую с образцом заостренную иглу в виде пирамиды, конуса или микросферы. Радиус острия иглы стандартных кантилеверов находится в пределах от 1 до 100 нм, тогда как микросфера может иметь радиус в несколько микрометров. Кантилеверы изготавливают из кремния или нитрида кремния, обычно балка имеет прямоугольную форму с длиной 100-300, толщиной 1-10 и шириной 10-50 мкм. Для оптимального светотражения верхнюю сторону балки дополнительно покрывают тонким слоем металла (алюминия или золота), что необходимо для функционирования оптической системы регистрации изгиба кантилевера, которая включает направленный на балку луч лазера и фотоприемник, состоящий из нескольких секций для детекции положения отраженного луча.

В основе работы АСМ лежит силовое взаимодействие между иглой кантилевера и поверхностью образца. Сила, действующая на зонд со стороны поверхности, контролируется с помощью описанной выше оптической системы регистрации изгиба кантилевера. Сигнал с фотоприемника, обычно измеряемый в единицах напряжения или силы тока, в дальнейшем путем калибровки преобразуется в сигнал отклонения кантилевера в нанометрах и в силу, измеряемую в пико- или наноньютонах. Изображения получают в процессе построчного относительного перемещения кантилевера и исследуемого образца, называемого сканированием. Отдельные строчки (профили поверхности) складываются в массив и формируют конечное изображение. Для осуществления процесса сканирования используют пьезодвигатель (сканер), чаще выполненный в виде трубки из пьезоэлектрического материала с нанесенными на нее электродами. При приложении напряжения пьезотрубка изгибается, сжимается или растягивается, перемещая кантилевер относительно образца с субнанометровой точностью.

Основным режимом, предназна-

ченным для измерения физических свойств образца в АСМ, является режим снятия силовых кривых. Данный режим очень близок к тестированию с помощью наноиндентации. Силовые кривые отражают зависимость величины изгиба кантилевера (силы взаимодействия зонда с поверхностью) от вертикального смещения сканера при сближении и удалении кантилевера от образца, то есть при индентации. Однако помимо собственно индентации происходят и локальные силовые взаимодействия зонда с поверхностью (силы притяжения, адгезия). Процесс снятия силовых кривых также называют силовой спектроскопией.

Силу, действующую на кантилевер, рассчитывают в соответствии с законом Гука:

$F = kd$ , где  $k$  – коэффициент жесткости кантилевера, а  $d$  – его вертикальное отклонение от равновесного положения.

Значения жесткости кантилеверов предоставляются производителем в определенном диапазоне, включающем допустимые отклонения при производстве, и зависят от их геометрических параметров и материала, из которого они изготовлены. Для уточнения значений жесткости проводят её калибровку методом тепловых шумов на фоне регистрации термальных колебаний кантилевера, параметры резонанса которых зависят от жесткости.

Силовые кривые далее обрабатывают с помощью модели Герца (в случае микросферы в качестве зонда) или другими моделями контактной механики. Модуль Юнга, полученный с помощью АСМ, может отличаться от модуля Юнга, полученного с помощью методов индентации. При использовании АСМ характерные глубины индентации составляют десятки-сотни нанометров, что соответствует поверхностному слою образца. Большую роль может играть поверхностное натяжение (поверхностная энергия) в случае его присутствия. Исследования «биомеханики» обычно проводят при погружении образцов в слой жидкости (физиологический буферный раствор), реже, на полностью высушенных образцах. В первом случае возможно определенное влияние капиллярных сил на результаты механических измерений. Высушивание образцов, несмотря на повышение качества морфологической оценки, может приводить к значительному изменению механических свойств биологических образцов, главным образом, в виде увеличения жесткости.

В ряде случаев метод АСМ был применен в исследовании срезов тканей, в частности, полученных на криотоме [45, 46]. В этом случае образцы обычно не подвергают стадии химической фиксации, проводят быстрое замораживание в специальной среде, после чего получают срезы толщиной порядка 10 мкм, переносят на стекло и исследуют на АСМ в жидкости.

Метод АСМ позволяет проводить картирование механических свойств с высоким пространственным разрешением – при использовании острого зонда на мягких тканях порядка сотен нанометров. К недостаткам метода можно отнести «привязанность» измеряемых свойств к поверхности образца, а для изучения свойств внутренних слоев необходимо выполнение срезов.

Следует отметить, что АСМ существенно расширяет возможности оценки «биомеханики» различных слоев роговицы, объективные сложности которой в первую очередь связаны с малой толщиной образцов. Основные направления исследований связаны с селективной оценкой модуля Юнга различных слоев роговицы в норме и после кроссликинга при кератоконусе, возможными изменениями показателя при интраоперационном применении красителей, а также при сравнении биомеханических свойств десцеметовой мембраны и капсулы хрусталика.

Выявлены различия модуля упругости передней базальной мембраны эпителия, боуменовой мембраны и десцеметовой мембраны [16, 20, 35, 36]. Полученные в этих исследованиях результаты могут быть представлены в виде следующих основных положений:

- модуль Юнга передней стромы роговицы ( $281 \pm 214$  кПа) значительно выше задней стромы ( $89,5 \pm 46,1$  кПа);
- модуль Юнга боуменовой мембраны превышает аналогичный показатель десцеметовой мембраны практически в два раза ( $109,8 \pm 13,2$  и  $50 \pm 17,8$  кПа соответственно);
- наименее жесткой структурой роговицы является базальная мембрана эпителия (модуль Юнга –  $7,5 \pm 4,2$  кПа).

В серии сравнительных исследований в качестве экспериментальной модели для АСМ использовали роговицу кролика [50]. Средние значения модуля упругости для всех слоев роговицы (эпителия, передней и задней стромы, десцеметовой мембраны и эндотелия) оказались значительно меньше по сравнению с аналогичными показа-

телями роговицы человека. Выявленную закономерность необходимо учитывать при использовании роговицы кроликов в качестве экспериментальной модели при изучении различных патологических процессов роговицы и разработке модификаций кератопластики. В эксперименте на изолированных свиных глазах с помощью АСМ выявлено статистически достоверное увеличение среднего показателя модуля Юнга (т.е. повышение жесткости) в зоне кроссликинга [28].

**Заключение.** Внедрение в клиническую практику метода двунаправленной пневмоапланации роговицы значительно расширило возможность прижизненного исследования «биомеханики» глаза. При этом, несмотря на зону приложения механического воздействия методов пневмоапланации (роговица) и терминологического наличия в определяемых показателях роговичного компонента (*роговичный гистерезис, фактор резистентности роговицы*), с учетом анатомической целостности фиброзной оболочки, остается открытым вопрос потенциального влияния на эти показатели биомеханических свойств склеры. Кроме этого, методика не позволяет оценивать биомеханические особенности различных слоев роговицы, в частности, при изучении механизма эктатических заболеваний роговицы и разработке современных методов селективной кератопластики.

В качестве экспериментальных методов выбора биомеханического тестирования роговицы следует рассматривать методику растяжения образцов, способ индентации, а также АСМ, а в качестве «источников» образцов – роговицы экспериментальных животных и человека (в частности, донорских глаз и материала, полученного в результате кератопластики).

Абсолютные значения модуля Юнга как основного показателя, характеризующего биомеханические свойства образцов роговицы, полученные в различных экспериментальных исследованиях, могут существенно отличаться в силу ряда причин: технологии получения и подготовки образца, метрических характеристик образца и алгоритма исследования. Исходя из этого, актуальным является проведение сравнительных исследований, предполагающих определение относительных показателей.

*Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (грант № 23-74-10113, <https://rscf.ru/project/23-74-10113/>).*

## Литература

1. Аветисов, Э. С. Близорукость. М.: Медицина, 1986. 239 с.  
Avetisov E.S. Myopia. M.: Medicine, 1986. 239 p.
2. Аветисов Э.С. Близорукость. 2-е изд. / Э.С. Аветисов - М.: Медицина, 1999. 288 с.  
Avetisov E.S. Myopia. - 2nd ed. / E.S. Avetisov. M.: Medicine, 1999. - 288 p.
3. Аветисов, Э. С. Трехфакторная теория близорукости и ее прогрессирования / Близорукость. Патогенез, профилактика прогрессирования и осложнений: материалы международного симпозиума. Москва, 1990. С.9-15.  
Avetisov, E. S. Three-factor theory of myopia and its progression / Myopia. Pathogenesis, prevention of progression and complications: materials of the international symposium. Moscow. 1990. P: 9-15.
4. Антонюк В.Д., Кузнецова Т.С. Исследование биомеханических свойств роговицы на приборе CORVIS ST (Oculus, Германия) у пациентов с миопией и миопическим астигматизмом / Офтальмохирургия. 2020. No. 4. 20 – 28 с.  
Antonyuk V.D., Kuznetsova T.S. Study of corneal biomechanical properties on CORVIS ST device (Oculus, Germany) in patients with myopia and myopic astigmatism / - Ophthalmosurgery. 2020. No. 4. P. 20 - 28.
5. Иомдина Е.Н., Бауэр С.М., Котляр К.Е. Биомеханика глаза: теоретические аспекты и клинические приложения / Москва: Реальное Время; 2015.  
Iomdina E.N., Bauer S.M., Kotliar K.E. Eye biomechanics: theoretical aspects and clinical applications. / Moscow: Real Time; 2015.
6. Плескова С.Н. Атомно-силовая микроскопия в биологических и медицинских исследованиях: Учебное пособие / Долгопрудный: Издательский Дом «Интеллект». 2011. P:184 с.  
Pleskova S.N. Atomic force microscopy in biological and medical research: Textbook / Dolgoprudny: 'Intellect' Publishing House. 2011. 184 p.
7. Сравнительная оценка биомеханических характеристик ацеллюлярного дермального матрикса для кератопластики / К.И. Мелконян, К.И. Попандопуло, С.Б. Базлов [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. 2022. №29(5). – С:94-107. doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-5-94-107  
Comparative Evaluation of Biomechanical Characteristics of Acellular Dermal Matrix for Herioplasty / K.I. Melkonyan, K.I. Popandopulo, S.B. Bazlov [et al.] // Kuban Scientific Medical Bulletin. 2022. №29(5). P: 94-107.
8. Экспериментальные исследования биомеханических свойств роговицы / С.Э. Аветисов, Г.А. Осипян, А.К. Абукеримова и др. // Вестник офтальмологии. 2022. №138(3). С.124-131. DOI10.17116/oftalma2022138031124.  
Experimental studies of the biomechanical properties of the cornea / S.E. Avetisov, G.A. Osipyanyan, A.K. Abukerimova [et al.] // Vestn Oftalmol. 2022. No.138(3). P:124-131.
9. A comparison of biomechanical properties between human and porcine cornea / Y. Zeng, J. Yang, K. Huang, Z. Lee, X. Lee // J Biomech. 2001. No. 34(4). P: 533-7. doi: 10.1016/s0021-9290(00)00219-0
10. A magnetically actuated, optically sensed tensile testing method for mechanical characterization of soft biological tissues / L. Rosalia, A. Hallou, L. Cochrane, T. Savin // Sci Adv. 2023. No.13;9(2):eade2522. doi: 10.1126/sciadv.ade2522.
11. Binnig G., Quate C.F., Gerber C. Atomic force microscope // Phys Rev Lett. 1986. No.3;56(9). P:930-933. doi: 10.1103/PhysRevLett.56.930.
12. Biomechanical Characterization of Human Soft Tissues Using Indentation and Tensile Testing / M. Griffin, Y. Premakumar, A. Seifalian // J Vis Exp. 2016. No.13;(118):54872. doi: 10.3791/54872.
13. Biomechanics of the anterior human corneal tissue investigated with Atomic Force Microscopy / M. Lombardo, G. Lombardo, G. Carbone, M.P. De Santo, R. Barberi, S. Serrao // Investigative Ophthalmology & Visual Science, published online. 2012. No.53(2). P:1050-1057.
14. Buch H. Prevalence and causes of visual impairment according to World Health Organization and United States criteria in an aged, urban Scandinavian population The Copenhagen City Eye Study // Ophthalmology. 2001. No.108(12). P:2347-2357. doi: 10.1016/s0161-6420(01)00823-5
15. Corneal Biomechanical Properties in Varying Severities of Myopia / M.R. Sedaghat, H. Momeni-Moghaddam, A. Azimi [et al.] // Front Bioeng Biotechnol. 2021. No. 21(8):595330. doi:10.3389/fbioe.2020.595330.
16. Compliance profile of the human cornea as measured by atomic force microscopy / Last J, Sara MT, Croasdale CR, Russell P, Murphy C.J. // Micron. 2012. No. 43(12). P:1293-8. doi.org/10.1016/j.micron.2012.02.014].
17. Danielsen C.C. Tensile mechanical and creep properties of Descemet's membrane and lens capsule // Exp Eye Res. 2004. No. 79(3). P:343-50. doi.org/10.1016/j.exer.2004.05.014
18. Determination of elastic moduli of thin layers of soft material using the atomic force microscope / E.K. Dimitriadis, F. Horkay, J. Maresca, B. Kachar, R.S. Chadwick // Biophys J. 2002. No. 82(5). P:2798-810. doi: 10.1016/S0006-3495(02)75620-8.
19. Determining the mechanical properties of human corneal basement membranes with atomic force microscopy / J.A. Last, S.J. Liliensiek, P.F. Nealey, C.J. Murphy // Journal of Structural Biology. 2009. No.167. P:19-24. doi.org/10.1016/j.jsb.2009.03.012
20. Dias J.M., Ziebarth N.M. Anterior and posterior corneal stroma elasticity assessed using nanoindentation // Exp Eye Res. 2013. No.115. P:41-46. doi.org/10.1016/j.exer.2013.06.004
21. Electromechanical probe and automated indentation maps are sensitive techniques in assessing early degenerated human articular cartilage / S. Sim, A. Chevrier, M. Garon [et al.] // J Orthop Res. 2017. No.35(4). P:858-867. doi: 10.1002/jor.23330.
22. Epidemiologic Study of Ocular Refraction among Schoolchildren in Taiwan in 1995 / L. Lin, Y. Shih, C. Tsai, [et al.] // Optometry and Vision Science. 1999. No. 76(5). P:275-281. doi:10.1097/00006324-199905000-00013
23. Fisher R.F. Elastic constants of the human lens capsule // Physiol. 1969. No. 201. P:1-19. doi.org/10.1113/physiol.19.9.sp008739
24. Foster, C.S., Yamamoto, G.K. Ocular rigidity in keratoconus // American Journal of Ophthalmology. 1978. No.86. P:802-806
25. Fung Y.C. Biomechanics. 10.1007/978-1-4757-2257-4. doi:10.1007/978-1-4757-2257-4
26. Ganesan P, Wildsoet C. Pharmaceutical intervention for myopia control // Expert Rev Ophthalmol. 2010. No.5(6). P:759-787. doi:10.1586/eop.10.67
27. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050 / B.A. Holden, T.R. Fricke, D.A. Wilson [et al.] // Ophthalmology. 2016. No.123. P:1036-1042. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.01.006

28. Grading cartilage damage with diffuse reflectance spectroscopy: Optical markers and mechanical properties / N.R. Rovnyagina, G.S. Budylin, P.V. Dyakonov, Y.M. Efremov [et al.] // *J Biophotonics*. 2023. No.16(3):e202200149. doi: 10.1002/jbio.202200149.
29. Hawkes P.W., Spence J.C. Atomic Force Microscopy in the Life Sciences // *Science of Microscopy*. 2007. No.10.1007/978-0-387-49762-4. P:1025–1069. doi:10.1007/978-0-387-49762-4\_16
30. Indentation versus tensile measurements of Young's modulus for soft biological tissues / C.T. McKee, J.A. Last, P. Russell, C.J. Murphy // *Tissue Eng Part B Rev*. 2011. No.7(3). P:155-64. doi: 10.1089/ten.TEB.2010.0520.
31. International Conference on Mechatronics and Automation (ICMA) - A cost-effective micro-indentation system for soft material characterization / W. Zhang, X. Dong [et al.] // 2015. P:825–830. doi:10.1109/icma.2015.7237592
32. S. The prevalence rates of refractive errors among children, adolescents, and adults in Germany // *Clinical Ophthalmology*. 2008. No.601. doi.org/10.2147/oph.s2836
33. Keratoconus: biomechanics ex vivo / R. Lohmüller, D. Böhringer, P.C. Maier, A.K. Ross [et al.] // *Klin Monbl Augenheilkd*. 2023. No. 240(6). P:774-778. doi: 10.1055/a-2062-3633
34. Kontomaris S.V., Stylianou A. Atomic force microscopy for university students: applications in biomaterials // *European Journal of Physics*. 2017. No. 38(3):033003. doi:10.1088/1361-6404/aa5cd6
35. Lavanya Devi A.L., Nongthomba U., Bobji M.S. Quantitative characterization of adhesion and stiffness of corneal lens of *Drosophila melanogaster* using atomic force microscopy // *J Mech Behav Biomed Mater*. 2016. No.53. P:161-173.
36. Nanoscale topography of the corneal epithelial basement membrane and Descemet's membrane of the human / G.A. Abrams, S.S. Schaus, S.L. Goodman, P.F. Nealey, C.J. Murphy // *Cornea*. 2000. No.19. P:57–64. doi.org/10.1097/00003226-200001000-00012]
37. New locus for autosomal dominant high myopia maps to the long arm of chromosome 1 / P. Paluru, S.M. Ronan, E. Heon, M. Devoto, Wildenberg [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2003. No. 44. P:1830–1836. doi: 10.1167/iovs.02-0697
38. Nguyen B.A., Roberts C.J., Reilly M.A. Biomechanical Impact of the Sclera on Corneal Deformation Response to an Air-Puff: A Finite-Element Study // *Front Bioeng Biotechnol*. 2019. No.10(6). P:210. doi: 10.3389/fbioe.2018.00210.
39. Novel parameter of corneal biomechanics that differentiate normals from glaucoma / R. Lee, R.T. Chang, I.Y. Wong [et al.] // *J. Glaucoma*. 2016b. No. 25. P:603-609. doi: 10.1097/IJG.0000000000000284
40. Mechanical properties of anterior lens capsule assessed with AFM and nanoindenter in relation to human aging, pseudoexfoliation syndrome, and trypan blue staining / Y.M. Efremov, N.A. Bakhchieva, B.S. Shavkuta [et al.] // *J Mech Behav Biomed Mater*. 2020. No. 112:104081. doi: 10.1016/j.jmbbm.2020.104081.
41. Microindentation test for assessing the mechanical properties of cartilaginous tissues / X. Li, Y.H. An, Y.D. Wu // *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2007. No. 80(1). P:25-31. doi: 10.1002/jbm.b.30564.
42. Microindentation for in vivo measurement of bone tissue mechanical properties in humans / A. Diez-Perez, R. Güerri, X. Nogues [et al.] // *J Bone Miner Res*. 2010. No. 25(8). P:1877-85. doi: 10.1002/jbmr.73.
43. Oyen M.L. Nanoindentation of Biological and Biomimetic Materials // *Adv. Mater.* 2012. P:0–0. doi:10.1111/j.1747-1567.2011.00716.x
44. Prevalence and associated factors of myopia in high-school students in Beijing / L.J. Wu, Q.S. You, J.L. Duan [et al.] // *PLoS ONE*. 2015. No.10: e0120764. doi: 10.1371/journal.pone.0120764
45. Probing Micromechanical Properties of the Extracellular Matrix of Soft Tissues by Atomic Force Microscopy / I. Jorba, J.J. Uriarte, N. R. Campillo, Farré, D. Navajas // *J Cell Physiol*. 2017. No. 232(1). P:19-26. doi: 10.1002/jcp.25420
46. Sicard D., Fredenburgh L.E., Tschumperlin D.J. Measured pulmonary arterial tissue stiffness is highly sensitive to AFM indenter dimensions // *J Mech Behav Biomed Mater*. 2017. No.74. P:118-127. doi: 10.1016/j.jmbbm.2017.05.039.
47. Soden P.D., Kershaw I. Tensile testing of connective tissues // *Med Biol Eng. 1974*. No.12(4). P:510-8. doi: 10.1007/BF02478609.
48. Softening Effects in Biological Tissues and NiTi Knitwear during Cyclic Loading / Y.F. Yasenchuk, E.S. Marchenko, S.V. Gunter [et al.] // *Materials (Basel)*. 2021. No.21;14(21):6256. doi: 10.3390/ma14216256.
49. Standardized tensile testing of soft tissue using a 3D printed clamping system / M. Scholze, S. Safavi, K.C. Li, B. Ondruschka [et al.] // *HardwareX*. 2020. No. 21;8:e00159. doi:10.1016/j.ohx.2020.e00159.
50. Tensile biomechanical properties and constitutive parameters of human corneal stroma extracted by SMILE procedure / Y. Xiang, M. Shen, C. Xue [et al.] // *J Mech Behav Biomed Mater*. 2018. No.85. P:102-108. doi: 10.1016/j.jmbbm.2018.05.042.
51. Use of Nanoindentation in Determination of Regional Biomechanical Properties of Rabbit Cornea After UVA Cross-Linking / X. Zheng, Y. Xin, C. Wang [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2023. No. 3;64(13). P:26. doi:10.1167/iovs.64.13.26.
52. Vellara H.R., Patel D.V. Biomechanical properties of the keratoconic cornea: a review / *Clin Exp Optom*. 2015. No. 98(1). P:31-8. doi: 10.1111/cxo.12211.
53. Wollensak G., Iomdina E. Long-term biomechanical properties of rabbit cornea after photodynamic collagen crosslinking / *Acta Ophthalmol*. 2009. No. 87(1). P:48-51. doi: 10.1111/j.1755-3768.2008.01190.x.

К.О. Пашинская, А.В. Самодова

## РОЛЬ ТРАНСПОРТНЫХ БЕЛКОВ КРОВИ В РЕАКЦИЯХ АДАПТАЦИИ К ДИСКОМФОРТНЫМ, ЭКСТРЕМАЛЬНО ДИСКОМФОРТНЫМ УСЛОВИЯМ СЕВЕРА И АРКТИКИ

DOI 10.25789/YMJ.2024.86.18

УДК 612.06: 612.017.1:612.398.12

Целью данного обзора является интеграция данных о роли транспортных белков крови в реакциях адаптации к дискомфортным и экстремально дискомфортным условиям Севера и Арктики РФ. Регуляция сдвигов гомеостаза у человека в неблагоприятных условиях Арктики осуществляется, в том числе за счет увеличения продукции гаптоглобина и трансферрина, реализующих антиоксидантную, иммуномодулирующую функции. Увеличение концентраций иммуноглобулинов в крови обеспечивает эффективность утилизации продуктов метаболизма, компонентов клеточного разрушения и повреждения. В неблагоприятных условиях Севера и Арктики возникает сдвиг и нарушение адаптационных изменений липидного обмена.

**Ключевые слова:** гаптоглобин, трансферрин, иммуноглобулины, липид-транспортные комплексы, неблагоприятные условия Севера и Арктики, адаптация.

Институт физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА им. акад. Н.П. Лаврова УрО РАН, Архангельск: **ПАШИНСКАЯ Ксения Олеговна** – м.н.с., nefksu@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6774-4598, **САМОДОВА Анна Васильевна** – к.б.н., в.н.с., зав. лаб., annapoletaeva2008@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9835-8083.

The purpose of this review is to integrate data on the role of blood transport proteins in adaptation reactions to uncomfortable and extremely uncomfortable conditions of the North and Arctic of the Russian Federation. Regulation of shifts in homeostasis in humans under unfavorable Arctic conditions is carried out, among other things, by increasing the production of haptoglobin and transferrin, which perform antioxidant and immunomodulatory functions. An increase in the



concentration of immunoglobulins in the blood ensures the efficiency of utilization of metabolic products, components of cellular destruction and damage. In the unfavorable conditions of the North and the Arctic, a shift and disruption of adaptive changes in lipid metabolism occurs.

**Keywords:** haptoglobin; transferrin; immunoglobulins; LDL; HDL; adverse conditions of the North and the Arctic; adaptation.

**Введение.** Риск срыва адаптации обусловлен напряжением и истощением функциональных резервов организма при воздействии неблагоприятных факторов. На основе изменения параметров гепатобилиарной, иммунной, антиоксидантной и липид-транспортной систем, обеспечивающих адапционно-компенсаторные перестройки, проводится оценка состояния адаптированности и определения рисков срыва физиологических механизмов адаптации [24].

Влияние на организм человека комплекса неблагоприятных факторов северных и арктических территорий сопровождается перестройкой внутренней среды организма и проявляется изменением физиологических параметров системы крови. Сдвиг параметров системы крови в сторону пониженных или повышенных значений относительно региональных пределов нормы является критерием риска срыва адаптации, который обусловлен в свою очередь напряжением иммунных, метаболических и эндокринных механизмов регуляции [11].

Установлено, что у жителей Севера происходит преимущественно снижение концентрации альбумина и изменение содержания других белковых фракций, в том числе  $\alpha$ 2-макроглобулина, церуплазмينا, трансферрина, иммуноглобулинов [10,33].

**Целью** данного обзора является интеграция данных о роли транспортных белков крови в реакциях адаптации к дискомфортным и экстремально дискомфортным условиям Севера и Арктики РФ.

**Роль трансферрина, гаптоглобина, иммуноглобулинов и липид-транспортных комплексов в реакциях адаптации к условиям Севера и Арктики.** В условиях высоких широт развитие гипоксии обусловлено кислородной недостаточностью и разреженностью воздуха. При развитии гипоксического состояния происходит активация факторов, индуцируемых гипоксией (HIFs), усиливающих транскрипцию различных генов, обеспечивающих адаптацию на клеточном и системном уровнях [4,16].

HIF-1 контролирует увеличение уровня эритропоэтина, эритропоэтической активности и синтеза гемоглобина. Показано, что HIF-1 регулирует

экспрессию генов, участвующих в обмене железа: гаптоглобина, трансферрина, рецептора к трансферрину (TfR). Кроме того, HIF1 участвует в регуляции обмена веществ и клеточного метаболизма. Таким образом, регуляция генов-мишеней HIFs направлена на обеспечение оптимальной доставки кислорода, регуляции метаболизма и поддержания выживаемости клеток в условиях гипоксии [41,46].

Активация эритропоэза у жителей Севера и Арктики обусловлена в том числе воздействием на организм низких температур. В ходе адаптации к холоду наряду с интенсификацией эритропоэза увеличение потребления кислорода свидетельствует о метаболической перестройке с предпочтительным использованием в качестве энергетического субстрата окисление липидов. Активация липидного метаболизма обуславливает повышение кислородного запроса тканей [16].

При увеличении интенсивности эритропоэза в условиях Севера, Арктики возникает потребность в связывании и транспорте свободного железа трансферрином и гемового железа гаптоглобином. Об увеличении интенсивности эритропоэза у жителей Европейского Севера и Арктики свидетельствует увеличение концентрации трансферрина, мембранного и свободного рецепторов к трансферрину [10,14,22].

Главной функцией трансферрина является транспорт железа и обеспечение эффективности эритропоэза за счет поддержания выживаемости, пролиферации, дифференцировки эритроидных клеток [44]. С повышением в крови концентраций трансферрина и рецепторов к данному транспортному белку ассоциировано увеличение агрегации эритроцитов, с большей частотой агрегации клеток в 1,5-1,7 раза у жителей Арктики [43].

Интенсификация эритропоэза, увеличение уровня трансферрина происходит как у жителей высоких широт, так и высокогорья. При адаптации к низкому уровню кислорода в условиях высокогорья и высоких широт активация HIF-1 и увеличение содержания трансферрина является механизмом физиологической компенсации снижения доступности Fe и O<sub>2</sub>. Однако повышенная регуляция трансферрина способствует увеличению тромбооб-

разования и агрегации тромбоцитов. У жителей высокогорья Гималаев высокий уровень трансферрина в крови обуславливает гиперкоагуляцию, повышая уровень тромбина и XIIa фактора при одновременном снижении антитромбиновой активности [40]. Увеличение тромбообразования при повышенных концентрациях трансферрина ассоциируется с тяжестью заболевания COVID-19 и потребностью в связывании высвобождающегося железа при повреждении клеток вирусной частицей [17].

Повышение содержания трансферрина в крови обусловлено в том числе его ролью в поддержании иммунологической реактивности. Трансферрин обеспечивает иммунокомпетентные клетки необходимым количеством железа. Лимфоциты, подверженные влиянию антигена или митогена, экспрессируют рецепторы к интерлейкину-2 (CD25) и запускают в определенном клеточном цикле экспрессию рецептора к трансферрину (CD71), что является признаком активации лимфоцитов и их пролиферации [11].

Основная функция гаптоглобина направлена на обеспечение связывания свободного гемоглобина при разрушении эритроцитов в циркуляции. Потребность связывания гемоглобина в условиях Севера и Арктики обусловлена увеличением повреждения циркулирующих эритроцитов в результате активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) эритроцитарных мембран, истощения антиоксидантной защиты, снижения энергообеспеченности эритроцитов [5,6,16].

В условиях гипоксии активация процессов ПОЛ сопровождается дезорганизацией, повреждением мембраны эритроцитов. Целостность эритроцитарной мембраны представляет мембранный барьер, который сохраняет внутриклеточное размещение гемоглобина. Разрушение эритроцитов в кровотоке (внутрисосудистый гемолиз) сопровождается высвобождением эритроцитарной АТФ и гемоглобина в кровотоке. Свободный гемоглобин подвергается окислительной деструкции до гема или необратимо связывается с гаптоглобином [7,19].

Поступление гаптоглобина во внутрисосудистое пространство для нейтрализации свободного гемоглобина и



скорость выведения образовавшегося комплекса гаптоглобин–гемоглобин (Hr–Hb) зависит от структуры, размера молекул фенотипов гаптоглобина: Hr 1-1; Hr 2-1; Hr 2-2. Так, размер и молекулярная масса Hr 1-1 гораздо меньше, что определяет большую мобильность при проникновении в кровеносное русло. Комплексы Hr 1-1–Hb более эффективно поглощаются и удаляются при связывании с рецептором CD163 макрофагов для последующего расщепления гема, чем комплексы Hr 2-2–Hb. Таким образом, Hr1-1 обладает большими антиоксидантными и противовоспалительными свойствами [18].

Вариация в частоте типов гаптоглобина может обуславливать восприимчивость групп населения к определенным заболеваниям. Для европейского населения наиболее часто встречается Hr 2-1, реже Hr 2-2 и самый низкий уровень Hr 1-1. В русской популяции наиболее полно изучен аллель Hr1, для которого характерна большая вариация частоты с широтной изменчивостью 0,17-0,51. Так, для населения циркумполярной зоны и территории Европейского Севера характерны низкие частоты Hr1 [1].

Однако существует противоречивость данных об ассоциации заболеваний с типом гаптоглобина. Неоднозначна зависимость частоты инсульта у лиц с сахарным диабетом от типа гаптоглобина [38,42]. В исследовании Eriksson M.I. не установлено ассоциации типа гаптоглобина с заболеванием мелких сосудов головного мозга (SVD), что противопоставлено данным о связи типа Hr1 с SVD при сахарном диабете 1 типа [37]. Концентрация гаптоглобина увеличивается при колоректальном раке и раке желудка [3,36]. Для статистически значимых результатов взаимосвязи заболеваний с типом гаптоглобина необходимо учитывать, что у пациентов наиболее часто происходит отягощение несколькими заболеваниями [18].

При внутрисосудистом разрушении эритроцитов образование комплекса Hr–Hb направлено на предотвращение окислительного стресса. По сравнению с системным кровообращением связывание свободного гемоглобина в ЦНС происходит в меньшей степени, что обусловлено низкой продукцией гаптоглобина олигодендроцитами и астроцитами, а также минимальным CD163-опосредованным клиренсом образовавшихся Hr–Hb комплексов микроглией. Повышение уровней гаптоглобина, Hr–Hb в головном мозге

вызывает более быстрое поглощение железа паренхимой мозга и макрофагами со снижением каскада нейровоспаления [47].

В целях борьбы с развитием рака и аутоиммунными, нейродегенеративными заболеваниями рассматриваются белки, связанные с повреждением (DAMPs), в том числе гаптоглобин, способные инициировать эффекторный иммунный ответ. Показано, что гаптоглобин играет важную роль в активации дендритных клеток, экспрессии ими специфических маркеров и Th1-ассоциированных провоспалительных цитокинов. При стимуляции гаптоглобином миграция дендритных клеток в лимфатические узлы и взаимодействие с CD4+ и CD8+ лимфоцитами приводит к активации их эффекторных функций [39].

В процессе адаптации к условиям Севера и Арктики длительное напряжение регуляции иммунного гомеостаза приводит к изменению реактивности иммунной системы, обуславливая риск срыва адаптационных перестроек и определяя склонность к переходу острых воспалительных процессов в хронические [11].

Для оценки влияния неблагоприятных факторов на иммунологическую реактивность информативно определение состояния клеточного и гуморального иммунитета путем определения содержания субпопуляций лимфоцитов (CD), сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG, IgE), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и цитокинов [24].

Выяснение общих закономерностей изменения иммунологической реактивности человека в условиях Севера и Арктики, определение резервных и компенсаторных возможностей иммунного гомеостаза в конкретных условиях или в связи с определенными факторами дает возможность выявления рисков срыва адаптационных перестроек с подбором наиболее оптимальных стратегий предотвращения перехода в состояние предболезни, хронизации патологических процессов и онкогенеза [29].

Так, в условиях Арктики при определении субпопуляций лимфоцитов CD10+, CD71+ проводится оценка адаптированности иммунной системы. Кроме того, установлено, что повышенная клеточно-опосредованная цитотоксичность лимфоцитов у людей, проживающих на Арктической территории, ассоциирована с сокращением резервных возможностей регуляции иммунной системы с риском формиро-

вания функциональной недостаточности Т-лимфоцитов, дисиммуноглобулинемии, дефицита фагоцитарной защиты, обуславливая раннее развитие экологически зависимых иммунодефицитов, склонность к хроническому течению заболеваний [28,29].

Клеточно-опосредованная цитотоксическая активность лимфоцитов CD8+, CD16+ является резервным механизмом иммунной защиты при дефиците зрелых Т-лимфоцитов CD3+ в экстремально неблагоприятных условиях Севера и Арктики. Однако повышенная цитотоксическая активность лимфоцитов обуславливает увеличение содержания в циркуляции продуктов повреждения тканей, разрушения клеток. После осуществления реакции цитолиза лимфоцитами повышение количества антигенных детерминант в комплексе с иммуноглобулинами косвенным образом свидетельствует о наличии не утилизированных клеточных остатков [13,32].

У жителей Севера и Арктики возможны разные варианты иммунного дисбаланса содержания иммуноглобулинов в крови. Негативными сдвигами со стороны иммунной системы при адаптации к неблагоприятным климатическим условиям Севера является снижение содержания в крови Т-лимфоцитов (CD3+) и концентрации IgA. При дефиците лимфоцитов с молекулой ассоциированного комплекса трансдукции сигнала CD3+ происходит снижение активности гуморального ответа IgG и IgA или преимущественное преобладание содержания IgM. Снижение уровня IgA наряду с высокими концентрациями IgM происходит при напряжении гуморальных факторов иммунной защиты, в том числе в условиях контрастной фотопериодики северных и арктических территорий [11].

Показано, что угнетающее действие на гуморальный иммунитет происходит и в условиях гипоксии высокогорья. Так, у детей и юношей, проживающих у среднегорья Эльбруса (1850 м над уровнем моря), регистрировалось снижение уровня IgA и IgM с возвращением к исходным уровням при долговременной адаптации. В исследовании основных показателей иммунитета постоянных жителей горных регионов Тянь-Шаня и Восточного Памира (2100-2600 м над уровнем моря) выявлено снижение синтеза IgA, IgM и IgG [2,26].

Функциональная активность лимфоцитов, в том числе антителообразующих клеток, обусловлена их метабо-

лической программой и энергообеспеченностью. При гипоксии происходит угнетение метаболизма и функций иммунокомпетентных клеток. При активации NIF в условиях гипоксии энергетическое перепрограммирование В-лимфоцитов на гликолитический метаболизм проявляется в ухудшении наработки высокоафинных IgG [34,45].

Повышение концентрации иммуноглобулинов у жителей Севера и Арктики предполагает их защитно-приспособительное действие. В условиях неблагоприятного климата значительно увеличивается и расширяется спектр антигенных структур, обуславливая активизацию продукции антител. Увеличение синтеза иммуноглобулинов направлено на поддержание гомеостаза организма в изменяющихся условиях внешней и внутренней среды, обеспечивая направленный транспорт вещества или субстрата, вызвавших их образование и иммунных комплексов в места утилизации, клиренса [11,32].

Для энергетического обеспечения адапционно-компенсаторных реакций происходит перестройка метаболических процессов с активацией липидного обмена. Оценка биохимических показателей липидного обмена (ОХС, ТГ, ЛПНП, ЛПВП, коэффициент атерогенности) дополняет информацию об адапционных возможностях организма на основе анализа метаболической составляющей функциональных резервов организма. Для лиц, проживающих в неблагоприятных условиях Севера и Арктики, изменение в липидтранспортной системе характеризуется формированием дислипидемии с увеличением уровня ОХС, ТГ, ЛПНП и снижением содержания ЛПВП. Возникновение энергетического дисбаланса и нарушение метаболического гомеостаза при воздействии неблагоприятных факторов на организм человека является проявлением дезадаптации. У коренных жителей Севера, придерживающихся традиционного уклада жизни и типа питания, наиболее благоприятные профили липидного обмена. Усиление белково-липидного обмена и минимизация углеводного обмена способствует высокой степени адаптации к экстремальным климатогеографическим факторам [8,9,30,31].

Сдвиги показателей липидного обмена отображают мобилизацию энергетических ресурсов в ответ на комплексное действие неблагоприятных факторов. При мобилизации резервов организма снижение уровня ЛПВП обуславливает недостаточность компенсации дислипидемии [30]. Таким об-

разом, для жителей Севера и Арктики характерен высокий риск развития нарушений в липидном обмене, проявляющийся снижением антиатерогенной защиты организма.

Снижение уровня ЛПВП обусловлено дисфункцией липид-транспортных частиц, которая возникает при реорганизации липидных компонентов и изменении протеома при модификации или замещении основного аполипопротеина А-I (апоА-I). Так, повышение в крови содержания белков острой фазы (сывороточного амилоида А, гаптоглобина, церуплазмينا, фибриногена,  $\alpha$ 1-антитрипсина), компонентов системы комплемента (С3, С4А, С4В, С9) приводит к конкурентному замещению апоА-I в ЛПВП.

В условиях высоких широт адаптация человека к неблагоприятным условиям является чрезвычайно сложным процессом, требующим перестройки организма, в том числе к влиянию производственных условий труда. Показана информативность изменения показателей липидного обмена при различных неблагоприятных условиях труда. Установлено, что у рабочих машиностроительного предприятия с повышенным уровнем вибрации и шума увеличиваются уровни атерогенных липидов (ОХС, ЛПНП) и снижаются – антиатерогенные ЛПВП, что ассоциировано с напряжением функционального состояния организма. На нефтеперерабатывающем предприятии у рабочих, подверженных воздействию химического фактора, показано повышение концентраций ОХС, ЛПНП с более низким уровнем ЛПВП. При воздействии электромагнитных полей производственной частоты у сотрудников установлено повышение уровня ОХС, ЛПНП, индекса атерогенности [15,20,27].

Показано изменение и информативность гематологических, биохимических, иммунологических показателей при воздействии на организм различных неблагоприятных факторов, в том числе климатогеографических [10,12,21,23,25, 33,35].

**Заключение.** Итак, действие комплекса неблагоприятных климатических условий северных и арктических территорий вызывает достаточно высокое напряжение регуляции метаболических процессов, создавая значительную потребность в транспортном обеспечении с накоплением в крови продуктов метаболизма, эндогенных метаболитов [11].

Недостаточность утилизации и выведения из организма различных про-

дуктов жизнедеятельности является неблагоприятным фактором. Потребность в связывании и транспорте для последующего клиренса обусловлена в том числе накоплением не утилизируемых компонентов клеточного повреждения, разрушения при избыточной цитотоксической активности лимфоцитов с увеличением концентраций в крови циркулирующих иммунных комплексов.

Изменение содержания компонентов протеома крови направлено на поддержание оптимального в конкретных условиях функционального состояния организма. Уровень содержания белков крови необходимо рассматривать в совокупности с иммунологическими параметрами для анализа направленности изменения метаболизма, гомеостаза и определения риска срыва адаптации.

В неблагоприятных, экстремально неблагоприятных условиях Севера и Арктики возникают риски срыва адаптации на фоне нарушения эффективности механизмов клиренса и утилизации посредством фагоцитоза. В данных условиях увеличивается потребность в транспортных белках, обеспечивающих эффективное связывание, транспорт и утилизацию различных продуктов жизнедеятельности, в том числе трансферрина, гаптоглобина, иммуноглобулинов и ЛПВП.

Таким образом, определение содержания белков крови информативно при оценке адапционных возможностей организма. Изменение протеома отображает информацию о перестройках в организме человека при действии неблагоприятных климатогеографических факторов. Взаимосвязь транспортных белков крови важна для характеристики состояния организма и оценки внутрисистемного, межсистемного соотношения в процессе адаптации.

*Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований по теме лаборатории регуляторных механизмов иммунитета Института физиологии природных адаптаций Федерального исследовательского центра комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова Уральского отделения наук Российской академии наук «Механизмы взаимодействия системных и местных иммунных реакций у лиц, работающих в условиях Арктики (пос. Баренцбург арх. Шпицберген, пос. Ревда и Ловозеро Мурманской области)», № гос. регистрации 122011800217-9.*

## Литература

1. Балановская Е.В., Балановский О.П. Русский генофонд на Русской равнине. М.: ООО «Луч», 2007. 416 с.
2. Balanovskaya E.V., Balanovsky O.P. The Russian gene pool on the Russian plain. Moscow: Publishing House "Luch", 2007. 416 p.
3. Борова О.М. Иммунологические аспекты реакции организма на гипоксию в разные возрастные периоды // Известия высших учебных заведений. Приволжский район. Медицинские науки. 2007; 1: 83-91.
4. Borova O.M. Immunological aspects of the body's response to hypoxia in different age periods // Penza State University. University proceedings. Medical sciences. 2007; 1: 83-91.
5. Галектин-3, гаптоглобин и проангиогенные факторы при раке желудка / О.В. Ковалева [и др.] // Молекулярная медицина. 2022; 20(4): 28-34.
6. Galectin-3, haptoglobin and proangiogenic factors in gastric cancer / Kovaleva O.V. [et al.] // Molecular medicine. 2022; 20(4): 28-34.
7. Гипоксией индуцируемый фактор (HIF): структура, функции и генетический полиморфизм / А.Г. Жукова [и др.] // Гигиена и санитария. 2019; 98(7): 723-728.
8. Hypoxia-inducible factor (HIF): structure, function and genetic polymorphism / Zhukova A.G. [et al.] // Hygiene & Sanitation. 2019; 98(7): 723-728.
9. Голубева М.Г. Осмотическая резистентность эритроцитов, методы определения и коррекции, значение при различных патологиях // Успехи современной биологии. 2019. Т. 139. № 5: 446-456.
10. Golubeva M.G. Osmotic resistance of erythrocytes, methods of determination and correction, value at different pathologies // Uspehi sovremennoy biologii. 2019; 139(5): 446-456.
11. Голубева М.Г. Роль гаптоглобина в защите организма от токсического действия внеклеточного гемоглобина // Успехи современной биологии. 2023; 143(2): 114-122.
12. Golubeva M.G. The role of haptoglobin in protecting the body from the toxic effects of extracellular hemoglobin // Uspehi sovremennoy biologii. 2023; 143(2): 114-122.
13. Громов А.А., Кручинина М.В., Кручинин В.Н. Особенности состояния гомеостаза и липидного профиля на Севере // Атеросклероз. 2019; 15(3): 62-77.
14. Gromov A.A., Kruchinina M.V., Kruchinin V.N. Hemostasis and lipid profile features in the North // Atherosclerosis. 2019; 15(3): 62-77.
15. Гырголькау Л.А., Щербаклова Л.В., Иванова М.В. Содержание липидов в крови и частота дислипидемий у коренных жителей Чукотки // Бюллетень СО РАМН. Профилактическая медицина. 2011; 31(5): 79-83.
16. Gyrgolkau L.A., Shcherbakova L.V., Ivanova M.V. Blood lipid levels and frequency of dyslipidemia at the native people of Chukotka // The Siberian scientific medical journal. 2011; 31(5): 79-83.
17. Даренская М.А. Особенности метаболических реакций у коренного и пришлого населения Севера и Сибири // Acta Biomedica Scientifica. 2014;(2):97-103.
18. Darenskaya M.A. Peculiarities of metabolic reactions in indigenous and migrant population of the North and Siberia // Acta Biomedica Scientifica. 2014;(2):97-103.
19. Добродеева Л.К., Лупачев В.В. Иммунный статус плавсостава Северного морского пароходства. В кн.: Иммунологическая реактивность человека на Севере. Архангельск: Изд-д. центр АГМА, 1993: 16-21.
20. Dobrodeeva L.K., Lupachev V.V. The immune status of the crew of the Northern Shipping Company. In: Human immunological reactivity in the North. Arkhangelsk: Publishing House of the AGMA Center, 1993: 16-21.
21. Добродеева Л.К., Самодова А.В., Карякина О.Е. Взаимосвязи в системе иммунитета. Екатеринбург: РИО УрО РАН, 2014. 200 с.
22. Dobrodeeva L.K., Samodova A.V., Karyakina O.E. Interrelations in the immune system. Ekaterinburg: Publishing House Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2014. 200 p.
23. Зайцева Н.В., Землянова М.А. Нарушение протеомного профиля плазмы крови у населения, проживающего в зоне влияния выбросов металлургических производств // Медицина труда и промышленная экология. 2016; 12:1-5.
24. Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A. Disorders of serum proteomic profile in residents of area influenced by metallurgic industrial releases // Russian journal of Occupational health and industrial ecology. 2016; 12:1-5.
25. Каббани М.С., Сергеева Т.Б., Щёголева Л.С. Клеточно-опосредованная цитотоксичность (фенотипы CD8 и CD16) в иммунном ответе // Новые исследования. 2021. С. 36-43.
26. Kabbani M.S., Sergeeva T.B., Shchegoleva L.S. Cell-mediated cytotoxicity (phenotype of cd8 and cd16) in immune response // New studies. 2021:36-43.
27. Ким Л.Б. Транспорт кислорода при адаптации человека к условиям Арктики и кардиореспираторной патологии. Новосибирск: Наука, 2015. 216 с.
28. Kim L.B. Oxygen transport during human adaptation to Arctic conditions and cardiorespiratory pathology. Novosibirsk: Science, 2015. 216 p.
29. Липидный и адипокиновый профиль у работников нефтеперерабатывающего предприятия / Лебедева Е.Н. [и др.] // Вестник Оренбургского государственного университета. 2015; 9(184):92-95.
30. Lipid and adipokine profile in oil refinery workers / Lebedeva E.N. [et al.] // Vestnik of the Orenburg state university. 2015; 9(184):92-95.
31. Механизмы гипоксии в Арктической зоне Российской Федерации / Нагибович О.А. [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2016; 2(54): 202-205.
32. Mechanisms of hypoxia in Arctic zone of Russian Federation / Nagibovich O.A. [et al.] // Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2016; 2(54): 202-205.
33. Нарушение обмена железа – универсальный патогенетический фактор в поражении органов и систем при COVID-19 / И.А. Шикалова [и др.] // Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. 2021; 10 (2): 259-267.
34. Disorder of iron metabolism as a universal pathogenetic factor in damage to organs and systems in Covid-19 / Shikalova I.A. [et al.] // Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care. 2021; 10 (2): 259-267.
35. Нарыжный С.Н., Легина О.К. Гаптоглобин как биомаркер // Биомедицинская химия. 2021; 67(2): 105-118.
36. Naryzny S.N., Legina O.K. Haptoglobin as a biomarker // Biomedical Chemistry. 2021; 67(2): 105-118.
37. Особенности физиологии эритроцитов. Гемолиз и эриптоз / С.П. Чумакова [и др.] // Гематология и трансфузиология. 2018; 63(4): 343-351.
38. Features of the physiology of erythrocytes. Hemolysis and eryptosis / Chumakova S.P. [et al.] // Russian journal of hematology and transfusiology. 2018; 63(4): 343-351.
39. Оценка влияния производственных факторов на состояние липидного обмена у промышленных рабочих / И.Д. Демина [и др.] // Лабораторная служба. 2012;(2): 2629.
40. Evaluation of the influence of production factors on lipid metabolism in industrial workers / Demina I.D. [et al.] // Laboratory Service. 2012;(2):2629.
41. Оценка показателей липидного обмена у работников, подвергающихся воздействию электромагнитных полей производственной частоты / Л.П. Кузьмина [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. 2021; 11: 167-171.
42. An assessment of lipid metabolism indicators in working exposed to electromagnetic field of industrial frequency / Kuzmina L.P. [et al.] // International Scientific Research Journal. 2021; 11: 167-171.
43. Патракеева В.П., Добродеева Л.К., Гешавец Н.П. Взаимосвязь изменения гематологических и биохимических показателей периферической крови в зависимости от концентрации трансферрина и уровня лимфоцитов CD71+ // Siberian Journal of Life Science and Agriculture. 2022; 14(1): 419-434.
44. Patrakeeva V.P., Dobrodeeva L.K., Geshavec N.P. Relationship of changes in hematological indicators of peripheral blood with transferrin concentration and CD71+ lymphocyte count // Siberian Journal of Life Science and Agriculture. 2022; 14(1): 419-434.
45. Посттрансляционные окислительные модификации белков плазмы крови космонавтов после продолжительного полета. Часть II / И.М. Ларина [и др.] // Физиология человека. 2021; 47(4): 91-102.
46. Post-translation oxidation modifications of blood plasma proteins of cosmonauts after a long-term flight. Part II / Larina I.M. [et al.] // Human Physiology. 2021; 47(4): 91-102.
47. Ракицкий В.Н., Юдина Т.В., Сааркопель Л.М. Развитие проблемы интегральной оценки функционального состояния организма работающих людей // Лабораторная служба. 2013; 3: 69.
48. Rakitskii V.N., Iudina T.V., Saarkoppel L.M. Development of the problem of integral estimation of the functional state of working people // Laboratory Service. 2013; 3: 6-9.
49. Ранние диагностические и прогностические критерии нарушения здоровья у работников химического комплекса / Тимашева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. 2020;65(12): 750-756.
50. Early diagnostic and prognostic criteria for health disorders in chemical workers / Timasheva G.V. [et al.] // Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2020;65(12): 750-756.
51. Собуров К.А. Особенности иммунной реактивности у постоянных жителей горных регионов // Ульяновский медико-биологический журнал. 2011; 4: 69-76.
52. Soburov K.A. Peculiarities of immune reactivity of permanent residents of mountain region // Ulyanovsk Medico-biological Journal. 2011; 4: 69-76.
53. Сочетанное влияние производственных химических факторов и напряженности труда на липидный спектр крови у разных категорий работников нефтеперерабатывающего предприятия / А.А. Иванова [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2005;1(14):286-289.
54. The combined effect of industrial chemical factors and labor intensity on the lipid spectrum of blood in different categories of workers at an oil refinery / Ivanov A.A. [et al.] // Bulletin of the Russian military medical academy. 2005;1(14):286-289.



28. Способ выявления повышенной клеточно-опосредованной цитотоксичности лимфоцитов у людей в условиях Арктики: пат. 2753693 Рос. Федерация № 2020124876 / Е.Ю. Шашкова [и др.]; заявл. 17.07.2020; опубл. 19.08.2021, Бюл. № 23. 13 с.

Method for identifying increased cell-mediated cytotoxicity of lymphocytes in people in Arctic conditions: patent 2753693 Russian Federation No. 2020124876 / Shashkova E.Yu. [et al.]; application date 17.07.2020; published 19.08.2021, Bulletin No. 23. 13 p.

29. Способ оценки адаптированности иммунной системы по уровню лимфолиферации человека в условиях Арктики: пат. 2757754 Рос. Федерация / Т.Б. Сергеева [и др.]; заявл. 17.07.2020; опубл.: 21.10.2021, Бюл. № 30. 17 с.

Method for assessing the adaptedness of the immune system by the level of human lymphoproliferation in the Arctic conditions: patent 2757754 Russian Federation / Sergeeva T.B. [et al.]; application date 17.07.2020; published: 21.10.2021, Bulletin No. 30. 17 p.

30. Сравнительная оценка частоты дислипидемии среди коренного населения Арктической зоны Якутии // Л.Д. Олесова [и др.] // Якутский медицинский журнал. 2018; 2: 30-34.

The frequency of lipid metabolism disorder among the indigenous population of the Arctic zone of Yakutia / Olesova L.D. [et al.] // Yakut medical journal. 2018; 2: 30-34.

31. Сравнительный анализ биохимических показателей крови у жителей Ямало-Ненецкого автономного округа, проживающих на различных территориях / М.А. Буюк [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. 2009; 4: 17-19.

Comparative analysis of biochemical blood parameters in residents of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug living in various territories / Buyak M.A. [et al.] // Public Health and Life Environment. 2009; 4: 17-19.

32. Ставинская О.А., Добродеева Л.К., Патракеева В.П. Уровни апоптической гибели

лимфоцитов в зависимости от содержания цитотоксических клеток CD8+ у практически здоровых людей // Экология человека. 2021; 9:4-10.

Stavinskaya O.A., Dobrodeeva L.K., Patrakeeva V.P. Association between blood concentrations of cytotoxic CD8+ cells and lymphocyte apoptosis in healthy humans // Human Ecology. 2021; 9:4-10.

33. Старцева О.Н. Особенности лабораторных показателей липидного, белкового, углеводного обмена у приезжих жителей районов Крайнего Севера: автореф. на соиск. ученой степ. канд. биол. наук: 14.00.46 - клиническая лабораторная диагностика. Санкт-Петербург, 2008. 23 с.

Startseva O.N. Features of laboratory parameters of lipid, protein, and carbohydrate metabolism in visiting residents of the Far North: abstract for the degree of Candidate of Biological Sciences: 14.00.46 - clinical laboratory diagnostics. St. Petersburg, 2008. 23 p.

34. Титова О.В., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С. Роль гипоксического сигнального пути в адаптации клеток к гипоксии // РМЖ. Медицинское обозрение. 2020; 4: 207-213.

Titova O.N., Kuzubova N.A., Lebedeva E.S. The role of the hypoxia signaling pathway in cellular adaptation to hypoxia // Russian medical inquiry. 2020; 4: 207-213.

35. Alterations of human plasma proteome profile on adaptation to high-altitude hypobaric hypoxia / Du X. [et al.] // J Proteome Res. 2019; 18(5):2021-2031. doi: 10.1021/acs.jproteome.8b00911

36. Haptoglobin expression in human colorectal cancer / Mariño-Crespo Ó. [et al.] // Histol Histopathol. 2019; 34(8): 953-963. doi: 10.14670/HH-18-100.

37. Haptoglobin genotype and its relation to asymptomatic cerebral small-vessel disease in type 1 diabetes / Eriksson M.I. [et al.] // Acta Diabetol. 2023; 60(6): 749-756. doi: 10.1007/s00592-023-02059-2.

38. Haptoglobin genotype does not confer a risk of stroke in type 1 diabetes / Syreeni A. [et al.] // Diabetes. 2022; 71(12): 2728-2738. doi: 10.2337/db22-0327.

39. Haptoglobin induces a specific proteomic profile and a mature-associated phenotype on primary human monocyte-derived dendritic cells / Torres A. [et al.] // Int J Mol Sci. 2022; 23(13):6882. doi: 10.3390/ijms23136882.

40. Hypoxia and low temperature upregulate transferrin to induce hypercoagulability at high altitude / Li M. [et al.] // Blood. 2022; 140 (19): 2063-2075.

41. Hypoxia-inducible factors and the regulation of lipid metabolism / Mylonis I. [et al.] // Cells. 2019; 8(3): 214-230. doi: 10.3390/cells8030214.

42. Influence of haptoglobin polymorphism on stroke in sickle cell disease patients / Edwards O. [et al.] // Genes. 2022; 13(1): 144-159. doi: 10.3390/genes13010144.

43. Intercellular interactions in peripheral venous blood in practically healthy residents of high latitudes / Dobrodeeva L.K. [et al.] // BioMed Research International. 2021; 2021: 11 p.

44. Iron-loaded transferrin potentiates erythropoietin effects on erythroblast proliferation and survival: a novel role through transferrin receptors / Fouquet G. [et al.] // Experimental Hematology. 2021; 99: 12-20. doi: 10.1016/j.exphem.2021.05.005.

45. Kierans S.J., Taylor C.T. Regulation of glycolysis by the hypoxia-inducible factor (HIF): implications for cellular physiology // Journal of Physiology. 2021; 599(1): 23-27. doi: 10.1113/JP280572.

46. Mingxiao L., Haiquan S. The role of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  in hepatic lipid metabolism // Journal of Molecular Medicine. 2023; 101: 487-500.

47. The role of haptoglobin and hemopexin in the prevention of delayed cerebral ischaemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage / Griffiths S. [et al.] // Neurosurgical Review. 2020; 43(5): 1273-1288. doi: 10.1007/s10143-019-01169-2.

## ТОЧКА ЗРЕНИЯ

DOI 10.25789/УМЖ.2024.86.19

УДК 612.441

А.А. Никанорова, Т.В. Борисова, В.Г. Пшенникова,  
С.С. Находкин, С.А. Федорова, Н.А. Барашков

## АЛЛОСТАЗ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 2 ТИПА У ЖИТЕЛЕЙ ЯКУТИИ

ЯНЦ КМП, Якутск: **НИКАНОРОВА Алена Афанасьевна** – м.н.с., nikanorova.alena@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7129-6633>, **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., barashkov2004@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6984-7934>, **ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., pshennikovavera@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6866-9462>.

Институт естественных наук СВФУ им. М.К. Аммосова: **БОРИСОВА Туяра Валерьевна** – аспирант, borisovavt96@gmail.com, **НАХОДКИН Сергей Сергеевич** – н.с., sergnahod@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6917-5760>. **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., гл.н.с. ИЕН СВФУ им. М.К. Аммосова, с.н.с. ЯНЦ КМП, sardaanafedorova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6952-3868>.

В настоящей работе у жителей Якутии с помощью математической модели SPINA в зимне-весенний период при отрицательных температурах атмосферного воздуха (от -47 до -11°C) проведена оценка аллостатической реакции щитовидной железы. Изменение гомеостаза оси гипоталамус-гипофиз-щитовидной железы (аллостаз 2 типа) при низких температурах атмосферного воздуха выявлено у 70% обследованных лиц, проживающих в экстремально холодных климатических условиях Центральной Якутии.

**Ключевые слова:** аллостаз 2-го типа щитовидной железы, SPINA-GT, SPINA-GD, свободный трийодтиронин (св.Т3), свободный тироксин (св.Т4), Якутия.

In this work an assessment of the allostatic reaction of the thyroid gland was carried out in residents of Yakutia using the mathematical model SPINA, in the winter-spring period, at negative atmospheric temperatures (from -47°C to -11°C). A change in the homeostasis of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis (type 2 allostasis) at low ambient temperatures was detected in 70% of the examined persons living in extremely cold climatic conditions of central Yakutia.

**Keywords:** type 2 thyroid allostasis, SPINA-GT, SPINA-GD, free triiodothyronine (fT3), free thyroxine (fT4), Yakutia.



**Введение.** Аллостаза, или аллостатическая реакция, определяется как динамическая стрессовая реакция, которая поддерживает стабильность посредством изменений работы гомеостатических систем [14], она может возникнуть в напряженных или опасных для жизни ситуациях [24, 30]. Эти стрессовые реакции могут включать в себя изменение уровня гормонов, нейромедиаторов и других биохимических сигналов, а также регуляцию работы органов и тканей [25]. В 2012 г. была предложена концепция аллостаза на адаптивную реакцию функции щитовидной железы в определенных ситуациях напряжения [6] и были выделены два типа аллостатической реакции [30]. Аллостаза щитовидной железы 1-го типа возникает, когда организм обнаруживает изменение окружающей среды или физиологических условий (диета, голод, изнурительные физические нагрузки, смертельно опасные заболевания и депрессия), и прогнозирует недостаточное потребление энергии для удовлетворения энергетических потребностей и избирательное подавление активных гормонов щитовидной железы, что приводит к подавлению метаболизма всего тела [12, 30]. Аллостаза щитовидной железы 2-го типа возникает, когда организм обнаруживает изменение окружающей среды или физиологических условий (беременность, ожирение, тренировки (на выносливость и адаптация к холодному климату) и прогнозирует, что изменение потребностей в энергии может быть удовлетворено за счет увеличения потребления калорий и существующих запасов энергии в белой жировой ткани, и тогда уровни циркулирующего свободного трийодтиронина (св.Т3) будут увеличиваться, повышая расход энергии всего тела [12, 30].

У людей впервые изменения гомеостаза тиреоидных гормонов были описаны у голодающих пациентов с ожирением в 1970-х гг., где было обнаружено снижение концентраций трийодтиронина (Т3) в крови после нескольких дней голодания, что породило концепцию синдрома низкого Т3 [28]. Позже снижение концентраций Т3 было описано при различных диетах с ограничением калорий [15, 28, 29] и при расстройствах пищевого поведения, таких как нервная анорексия [9, 16]. Благодаря компиляции большого количества исследований были обнаружены другие факторы, при которых может возникнуть аллостаза щитовидной железы, такие как физические нагрузки, смертельно опасные заболева-

ния, депрессия, беременность, ожирение и адаптация к холодному климату [14, 30].

Считается, что у людей, проживающих в холодных климатических условиях, имеются определенные адаптационные механизмы и в первую очередь как важные компоненты адаптации к холодному стрессу были отмечены гормоны щитовидной железы [3, 19], так как они играют важную роль в регуляции основного обмена и процессов теплообразования (несократительный и сократительный термогенез) [20, 22, 23]. Ранее у коренных народов Сибири, у якутов, эвенков и бурят, были задокументированы более высокие показатели базальной скорости метаболизма по сравнению с прогнозируемыми значениями, полученными для европейских популяций [4, 5, 8, 27, 32]. У якутов были отмечены сезонные изменения базальной скорости метаболизма, где у мужчин и женщин молодого возраста (до 50 лет) в зимнее время отмечалось повышение скорости метаболизма, в то время как у пожилых людей наблюдалось умеренное снижение [19]. При этом у молодых мужчин наблюдалась положительная корреляция базальной скорости метаболизма с уровнями св.Т3 [19]. У детей и подростков из арктических районов [18] и взрослых жителей центральных районов Якутии [1, 18, 21] были обнаружены признаки полярного Т3 синдрома, который характеризуется понижением уровней св.Т3 и свободного тироксина (св.Т4) в холодное время года. В связи с этим есть вероятность, что изменения гомеостаза гормонов щитовидной железы в зимнее время года у жителей Якутии могут быть следствием аллостатической реакции в ответ на холодной стресс.

В настоящее время отсутствуют методы оценки и дифференциальной диагностики аллостатической реакции щитовидной железы. В связи с этим Dietrich и др. [2] предложили использовать для диагностики математические расчеты структурных параметров гомеостаза щитовидной железы – SPINA (SPINA-GD и SPINA-GT). Параметр SPINA-GD показывает суммарную активность периферических дейодиназ, которые катализируют удаление атома йода с внутреннего или внешнего кольца тироксина (Т4), образуя физиологически активный Т3 [31]. Параметр SPINA-GT – это теоретическая секреторная способность щитовидной железы, что обозначает максимальное количество Т4, которое щитовидная

железа может производить в данную единицу времени в стимулированных условиях [31].

В связи с этим **целью** настоящего исследования является оценка гомеостаза гормонов щитовидной железы с помощью параметров SPINA в контексте аллостатической реакции на хроническое воздействие холода.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 92 индивида (19,91±1,88 года). На момент исследования никто из участников не предъявлял жалобы на состояние здоровья, они самостоятельно заполняли анкету, в которой указывали свой пол, этническую принадлежность, возраст, наличие хронических заболеваний и опыт приема антидепрессантов. Все участники дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике Якутского научного центра комплексных медицинских проблем Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, г. Якутск, Россия (протокол № 16 и 13 декабря 2014 г.).

Заборы крови у исследуемых нами индивидов были проведены с декабря по май в 2014-2015 гг. Венозная кровь для исследования забиралась утром после 8-часового голодания у всех участников. Для каждого дня забора крови были определены средняя температура атмосферного воздуха (°C) с использованием архивных данных о сводках погоды (<https://www.timeanddate.com>). Антропометрические показатели (масса тела в килограммах, рост в сантиметрах) определяли для всех участников по стандартизованным методам. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали делением массы тела на квадрат роста. Выборка была разделена на три группы согласно категориям ИМТ [10]: дефицит веса ( $\leq 18,49$  кг/м<sup>2</sup>), нормальный вес (18,5-24,99 кг/м<sup>2</sup>) и избыточный вес/ожирение ( $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>). Уровни тиреотропного гормона (ТТГ, мкЕд/мл), св.Т3 (пмоль/л) и св.Т4 (пмоль/л) в сыворотке крови определяли методом иммунофлюоресцентного анализа с разрешением по времени, с использованием наборов «DELFLIA hTSH Ultra», «DELFLIA Free Thyroxine», «DELFLIA Free Triiodothyronine» (PerkinElmer Inc., США). Концентрацию трех гормонов в образцах измеряли при длине волны 450 нм на считывающем устройстве VICTOR X5 Multilabel Plate Reader (Perkin Elmer Inc., США). Референсные значения по рекомендациям наборам

составили ТТГ 0,63- 4,2 мкЕд/мл, св.Т3 4,6-7,8 пмоль/л, св.Т4 9,8-16,8 пмоль/л.

Параметры оценки гомеостаза щитовидной железы были рассчитаны с помощью программы SPINA Thyр (SPINA Thyр, RRID:SCR\_014352, doi 10.5281/zenodo.3596049 [2, 6]. Данная программа рассчитывает структурные параметры гомеостаза щитовидной железы по равновесным концентрациям гормонов ТТГ, Т3 (общего или свободного) и Т4 (общего или свободного) [2, 6]. Результаты оценочных исследований и алгоритмы, лежащие в основе математической теории, были опубликованы в нескольких работах [6, 7, 26, 30]. Референсные значения по рекомендациям программы SPINA Thyр составили SPINA-GT – 1,4-8,7 нмоль/с, SPINA-GD – 20-40 нмоль/с. Уровни ТТГ у всей выборки лиц были в пределах нормальных значений (2,20±0,83 мкЕд/мл), у одного индивида были обнаружены повышенные уровни св.Т3 (7,96 пмоль/л) и св.Т4 (17,2 пмоль/л), у пятерых были обнаружены повышенные уровни св.Т4 (от 17 пмоль/л до 18,8 пмоль/л). Для расчета параметров оценки гомеостаза щитовидной железы выборка была нормализована по ИМТ и уровням св.Т3 и св.Т4. Были исключены лица с дефицитом, избытком веса, повышенными уровнями св.Т3 и св.Т4 (n=27) и были исключены лица, которые были отобраны в теплое время года при >0°C (n=4). В итоге параметры SPINA были рассчитаны для 61 мужчины с нормальным ИМТ и нормальными уровнями ТТГ, св.Т3 и св.Т4.

Результаты анализировали с использованием компьютерной программы для статистической обработки данных Statistica 13.5 (TIBCO Software Inc., США). Количественные результаты представлены в виде среднего ± стандартного отклонения. Для сравнения двух групп был использован непараметрический U-критерий Манна-Уитни для малых выборок. Значения  $p \leq 0,05$  считали статистически значимыми.

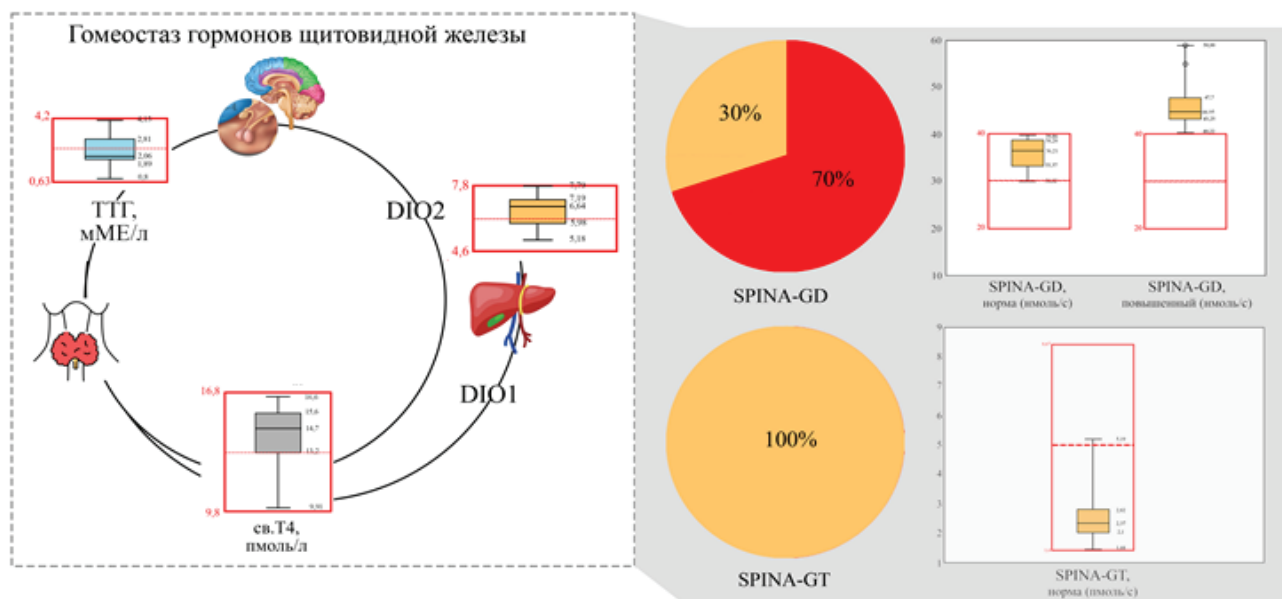
**Результаты и обсуждение.** Результаты расчета параметров гомеостаза SPINA показали, что у всех обследованных индивидов параметр SPINA-GT был в пределах нормальных значений и в среднем составил  $2,61 \pm 0,76$  нмоль/с. Были обнаружены повышенные значения SPINA-GD ( $45,70 \pm 4,07$  нмоль/с) у 43 (70%) индивидов, а у оставшихся 18 (30%) параметр SPINA-GD был в пределах нормальных значений ( $35,94 \pm 2,90$  нмоль/с). Разница в значениях SPINA-GD между индивидами с нормальными и повышенными значениями SPINA-GD была статистически значимой ( $p < 0,001$ ) (рисунок).

Для обнаружения изменений в уровнях гормонов щитовидной железы нами были рассчитаны медианные значения, процентиля ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ), минимальные и максимальные значения гормонов ТТГ, св.Т3 и св.Т4. Эти значения были сопоставлены со значениями медианы, минимальными и максимальными значениями референсных интервалов. В результате этого нами были обнаружены тенденции повышения медианного значения св.Т3 (6,58 пмоль/л) и св.Т4 (14,6 пмоль/л) от

медианы значений референсных интервалов (св.Т3 – 6,2 пмоль/л; св.Т4 – 13,3 пмоль/л) и понижения медианного значения ТТГ (2,05 мкМЕ/мл) от медианы значений референсных интервала (2,42 мкМЕ/мл) (рисунок).

Между лицами с нормальными значениями SPINA-GD (n=18) и повышенными значениями SPINA-GD (n=43) был проведен сравнительный анализ уровней гормонов гипофизарно-тиреоидной оси (таблица). В результате этого анализа было обнаружено, что у лиц с повышенными значениями SPINA-GD уровень св.Т3 был выше, а св.Т4 - ниже, что указывает на повышенную скорость дейодинирования Т4 в Т3. У лиц с нормальными значениями SPINA-GD скорость дейодинирования Т4 в Т3 была медленнее, чем у лиц с повышенными значениями SPINA-GD. Полученные результаты свидетельствуют об изменении гомеостаза гормонов щитовидной железы у 70% обследованных индивидов, проживающих в экстремально холодных условиях Центральной Якутии.

В настоящем исследовании впервые была проведена оценка гомеостаза гормонов щитовидной железы с помощью параметров SPINA в контексте аллостатической реакции щитовидной железы на хроническое воздействие холода у жителей Центральной Якутии (n=61). В результате были обнаружены тенденции повышения медианных значений св.Т3 и св.Т4 от медианных значений референсных интервалов и пониженные медианные значения ТТГ от медианных значений референсных



Гомеостаз гормонов щитовидной железы и параметры SPINA-GD и SPINA-GT

### Сравнительный анализ уровней гормонов гипофизарно-тиреоидной оси между группами по значениям SPINA-GD

Гормоны	Нормальные значения SPINA-GD	Повышенные значения SPINA-GD	<i>p</i>
ТТГ, мкМЕ/мл	2,15±0,92	2,34±0,81	0,676
св.Т3, пмоль/л	5,96±0,48	6,79±0,62	<0,001
св.Т4, пмоль/л	15,37±0,98	13,82±1,51	<0,001

интервалов (рисунок). Нормальные значения параметра SPINA-GT обнаружены для всей выборки, в то время как повышенные значения параметра SPINA-GD были обнаружены у 43 лиц (70%), которые были связаны с повышенными уровнями св.Т3 и пониженными уровнями св.Т4 ( $p < 0,01$ ), что свидетельствует о повышении скорости дейодинирования Т4 в Т3 у группы лиц с повышенным SPINA-GD. Подобные характерные фенотипические изменения гомеостаза гормонов щитовидной железы были описаны Chatzitomaris и др. как изменения, связанные с аллостазом щитовидной железы 2-го типа [30].

Поскольку выборка была отобрана в зимне-весенний период (с декабря по апрель) при температуре атмосферного воздуха от  $-47$  до  $-11^{\circ}\text{C}$ , нормализована по весу (с дефицитом и избытком веса были исключены), полу (все мужчины), возрасту (в возрасте от 18 до 27 лет), этнической принадлежности (все якуты), уровню здоровья (без острых или хронических заболеваний), причиной возникновения аллостаза щитовидной железы 2-го типа у 70% (повышенный параметр SPINA-GD) исследованной выборки жителей Якутии может быть воздействие общего стрессового фактора - холода. Выраженная аллостатическая реакция в ответ на холод в нашей выборке, вероятно, связана с молодым возрастом (средний возраст  $19,91 \pm 1,88$  года), мы предполагаем, что в других возрастных группах данная реакция может проявляться менее интенсивно. Ряд авторов предположили, что подобная аллостатическая реакция щитовидной железы 2-го типа может проявиться в ответ на холодовой стресс [12, 30]. Однако данное предположение было ранее подтверждено только у животных [30]. В настоящей работе впервые было показано наличие аллостаза щитовидной железы 2 типа у людей, проживающих в экстремально холодных условиях.

В настоящее время трудно определить влияние аллостаза щитовидной железы на здоровье, поскольку до-

ступно мало исследований. Однако из классического представления аллостаза предполагается, что краткосрочный аллостаз проявляет защитное действие, но более продолжительный аллостаз («аллостатическая перегрузка») может привести к патологии и быть опасным для жизни [14, 30]. Поэтому поддержание баланса между гомеостазом и аллостазом является важным аспектом здоровьесбережения.

Chatzitomaris и др. [30] предполагают, что прямое негативное влияние аллостаза может проявляться только при «аллостатической перегрузке» в терминальных стадиях заболеваний щитовидной железы, таких как тиреоидный шторм и микседематозная кома. Косвенное негативное влияние аллостатической реакции может проявляться при диагностике заболеваний щитовидной железы, которое может создать некоторые трудности для постановки точного диагноза и может вызвать проблемы или осложнения во время лечения [30]. Поскольку высокий базальный уровень св.Т3 и св.Т4 может поддерживаться механизмами аллостатической реакции 2 типа, это может вызвать сложности при выявлении гипотиреозных состояний (не выявление/выявление на поздней стадии).

Вместе с тем аллостатические реакции – это, прежде всего, защитная реакция организма на изменения в окружающей среде или физиологических условий, помогающая ему адаптироваться к этим изменениям [11]. Аллостаз 2 типа гормонов щитовидной железы ранее был зарегистрирован у беременных и лиц с ожирением и трактовался как адаптационный механизм, характеризующийся повышенной секрецией Т4 щитовидной железой и усиленным дейодинированием [30]. Мы предполагаем, что в современных условиях гиподинамии и увеличения потребления быстрых углеводов повышенный расход энергии и высокий уровень основного обмена при аллостазе щитовидной железы 2 типа во время холодового стресса может

снижать риск развития ожирения и осложнений, связанных с избытком веса (сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет 2 типа).

**Выводы.** Впервые в настоящей работе с помощью параметров SPINA удалось выявить изменение гомеостаза оси гипоталамус-гипофиз-щитовидной железы в ответ на хронический холодовой стресс более чем у 70% обследованных жителей Якутии.

*Работа выполнена в рамках НИР ЯНЦ КМП «Изучение генетической структуры и груза наследственной патологии в популяциях Республики Саха (Якутия)» и Государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (FSRG-2023-0003).*

### Литература

1. Brown adipose tissue, energy expenditure, and biomarkers of cardio-metabolic health among the Yakut (Sakha) of northeastern Siberia / Levy S.B. [et al.] // American Journal of Human Biology. 2018. Т. 30, №. 6. С. e23175. doi: 10.1002/ajhb.23175
2. Calculated parameters of thyroid homeostasis: emerging tools for differential diagnosis and clinical research / Dietrich J.W. [et al.] // Frontiers in endocrinology. 2016. 7. 202913. doi: 10.3389/fendo.2016.00057
3. Climate and Air Pollution Exposure Are Associated with Thyroid Function Parameters: A Retrospective Cross-Sectional Study / Zeng, Y. [et al.] // J Endocrinol Invest. 2021. 44. 1515–1523. doi:10.1007/s40618-020-01461-9.
4. Climatic influences on basal metabolic rates among circumpolar populations / Leonard W.R. [et al.] // American Journal of Human Biology. 2002. № 5(14). 609-620. doi: 10.1002/ajhb.10072.
5. Correlates of variation in basal metabolism of the Buryat of South Siberia / Sorensen M.V. [et al.] // Am. J. Hum. Biol. 1999.11. 172 (Abstr.)
6. Dietrich J.W., Landgrafe G., Fotiadou E.H. TSH and thyrotropic agonists: key actors in thyroid homeostasis // Journal of thyroid research. 2012. 351864. doi: 10.1155/2012/351864.
7. Dietrich J.W.C. Der hypophysen-schilddrüsen-regelkreis: Entwicklung und klinische anwendung eines nichtlinearen modells. Logos-Verlag, 2002.
8. Galloway V.A., Leonard W.R., Ivakine E. Basal metabolic adaptation of the Evenki reindeer herders of Central Siberia // American Journal of Human Biology: The Official Journal of the Human Biology Council. 2000. №1(12). 75–87. doi: 10.1002/(SICI)1520-6300(200001/02)12:1<75::AID-AJH-B9>3.0.CO;2-G
9. Hypothalamo-pituitary-thyroid function in anorexia nervosa: influence of weight gain / Leslie R.D. [et al.] // Br Med J. 1978. 2(6136). 526–8. 10.1136/bmj.2.6136.526
10. International Obesity Task Force. Obesity: Managing the Global Epidemic: Report of the World Health Organization (WHO) Consultation; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 1997.
11. Karatsoreos I.N., McEwen B.S. Psychological allostasis: resistance, resilience and



vulnerability // Trends in cognitive sciences. 2011. 15(12). 576-584.

12. Levy S.B., Bribiescas R.G. Hierarchies in the energy budget: Thyroid hormones and the evolution of human life history patterns // Evolutionary Anthropology: Issues, News, and Reviews. 2023. №5(32). 275-292. doi: 10.1002/evan.22000

13. Mahwi, T.O., Abdulateef D.S. Relation of Different Components of Climate with Human Pituitary-Thyroid Axis and FT3/FT4 Ratio: A Study on Euthyroid and SCH Subjects in Two Different Seasons // International Journal of Endocrinology. 2019. 2019. 1–9. doi:10.1155/2019/2762978.

14. McEwen B.S., Wingfield J.C. The concept of allostasis in biology and biomedicine // Hormones and behavior. 2003. №1(43). 2-15. doi: 10.1016/s0018-506x(02)00024-7

15. Opstad K. Circadian rhythm of hormones is extinguished during prolonged physical stress, sleep and energy deficiency in young men. Eur J Endocrinol. 1994. 131(1). 56–66. 10.1530/eje.0.1310056

16. Schorr M., Miller K.K. The endocrine manifestations of anorexia nervosa: mechanisms and management. Nat Rev Endocrinol. 2016. 13(3). 174–86. 10.1038/nrendo.2016.175

17. Screening and subsequent management for thyroid dysfunction pre-pregnancy and during pregnancy for improving maternal and infant health / Spencer L. [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. 2015. 2015. CD011263. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011263.pub2>.

18. Seasonal changes in the pituitary - thyroid system in children of the Arctic region of

Yakutia / Evseeva S.A. [et al.] // Yakut medical journal 2021. 71. 89-91. doi:10.25789/YMJ.2021.74.23

19. Seasonal variation in basal metabolic rates among the Yakut (Sakha) of Northeastern Siberia / Leonard W.R. [et al.] // American Journal of Human Biology. 2014. №4(26). 437-445. doi:10.1002/ajhb.22524

20. Sentis S.C., Oelkrug R., Mittag J. Thyroid Hormones in the Regulation of Brown Adipose Tissue Thermogenesis // Endocr Connect. 2021. 10. R106–R115. doi:10.1530/EC-20-0562.

21. Signs of Polar T3 Syndrome in young men in Yakutia / Nikanorova A.A. [et al.] // Yakut medical journal. 2024. №1. 5-8.

22. Silva J.E. Physiological Importance and Control of Non-Shivering Facultative Thermogenesis // Front Biosci. 2011. S3, 352–371. doi:10.2741/s156.

23. Silva J.E. Thermogenic Mechanisms and Their Hormonal Regulation // Physiological Reviews. 2006. 86. 435–464. doi:10.1152/physrev.00009.2005.

24. Sterling P. Principles of allostasis: optimal design, predictive regulation, pathophysiology and rational therapeutics. In: Schulkin J, editor. Allostasis, Homeostasis, and the Costs of Physiological Adaptation. Cambridge: Cambridge University Press. 2004. 17–64.

25. Sterling P., Eyer J. Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. In: Fisher S., Reason J.T., editors. Handbook of Life Stress, Cognition, and Health. Chichester, NY: Wiley; 1988. 629–49.

26. The AQUA-FONTIS study: protocol of a multidisciplinary, cross-sectional and prospective

longitudinal study for developing standardized diagnostics and classification of non-thyroidal illness syndrome / Dietrich J.W. [et al.] // BMC Endocrine Disorders. 2008. 8. 1-9. doi: 10.1186/1472-6823-8-13.

27. The influence of basal metabolic rate on blood pressure among indigenous Siberians / Snodgrass J.J. [et al.] // American journal of physical anthropology. 2008. №2(137). 145-155. doi: 10.1002/ajpa.20851

28. The influence of total starvation on the pituitary-thyroid-axis in obese individuals / Rothenbuchner G. [et al.] // Acta Endocrinol Suppl (Copenh). 1973. 173:144.

29. The thyroid function in young men during prolonged exercise and the effect of energy and sleep deprivation / Opstad P.K. [et al.] // Clin Endocrinol (Oxf). 1984. 20(6). 657–69. 10.1111/j.1365-2265.1984.tb00116.x

30. Thyroid Allostasis-Adaptive Responses of Thyrotropic Feedback Control to Conditions of Strain, Stress, and Developmental Programming / Chatzitomaris A. [et al.] // Front. Endocrinol. 2017. №163(8). 273787. doi: 10.3389/fendo.2017.00163.

31. Thyrotropic feedback control: evidence for an additional ultrashort feedback loop from fractal analysis / Dietrich J.W. [et al.] // Cybernetics and Systems: An International Journal. 2004. №4(35). 315-331. <https://doi.org/10.1080/01969720490443354>

32. Total energy expenditure in the Yakut (Sakha) of Siberia as measured by the doubly labeled water method / Snodgrass J.J. [et al.] // The American Journal of Clinical Nutrition. 2005. №4(84). 798–806. doi: 10.1093/ajcn/84.4.798

Н.А. Фараджева, К.Дж. Махмудова, Л.М. Ахмедова

## ОТНОШЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЯ НЕЙТРОФИЛОВ К ЛИМФОЦИТАМ И АПОПТОЗ ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ HBV И HCV В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

DOI 10.25789/YMJ.2024.86.20

УДК 616.34-007.64-036:616.155.32:616.155.34

Частым осложнением HBV и HCV является цирроз печени, в основе которого стоит хроническое системное воспаление, связанное с иммунной дисфункцией, влияющей на прогрессирование заболевания. Целью исследования было определение отношения нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ) и показателя апоптоза лимфоцитов как маркера степени воспаления и системного иммуновоспалительного ответа при различных степенях фиброза печени у больных с HBV и HCV. Полученные результаты показали повышение абсолютного числа лимфоцитов со снижением показателя ОНЛ на фоне снижения маркера апоптоза лимфоцитов CB95+ с различными степенями фиброза печени. Снижение этого маркера отражает повреждающее действие гепатотропных вирусов, косвенным подтверждением чего и является выявленный лейкоцитоз.

Ключевые слова: вирусный гепатит, цирроз печени, системное воспаление, отношение нейтрофилов к лимфоцитам.

**ФАРАДЖЕВА Натаван Алыш кызы** – д.м.н., проф. Азербайджанского гос. ин-та усоверш. врачей им. А. Алиева, <https://orcid.org/0000-0002-9227-5743>, [natavan\\_n@mail.ru](mailto:natavan_n@mail.ru); **МАХМУДОВА Конуль Джахангир кызы** – врач-терапевт медицинского центра "Medikus Clinic", Баку, Азербайджанская Республика; **АХМЕДОВА Лейли Мамед кызы** – к.м.н., с.н.с. Центральной науч.-исслед. лаб. Азербайджанского ГИУВ им. А. Алиева.

Liver cirrhosis is a common complication of HBV and HCV, which is based on chronic systemic inflammation associated with immune dysfunction that affects the progression of the disease. The aim of the study was to determine the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and the rate of lymphocyte apoptosis as a marker of the degree of inflammation and systemic immunoinflammatory response in various degrees of liver fibrosis in patients with HBV and HCV. The results obtained showed an increase in the absolute number of lymphocytes with a decrease in the NLR indicator against the background of a decrease in the apoptosis marker of CB95+ lymphocytes with varying degrees of liver fibrosis. A decrease in this marker reflects the damaging effect of hepatotropic viruses, which is indirectly confirmed by the detected leukocytosis.

**Keywords:** viral hepatitis, liver cirrhosis, systemic inflammation, neutrophil to lymphocyte ratio.



**Введение.** Инфицирование вирусом гепатита В и С (HBV и HCV) по-прежнему остается мировой проблемой, серьезно угрожающей здоровью человека и являющейся основной причиной терминальных заболеваний печени, включая цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярную карциному [11]. По оценкам ВОЗ, в 2019 г. во всем мире насчитывалось 290 млн. чел., инфицированных HBV и HCV, и ежегодно около 1,5 млн. чел. заражались вновь [17].

Цирроз печени – это сложное хроническое заболевание, вызывающее фиброз гепатоцитов и развитие портальной гипертензии и синтетической дисфункции печени [7, 10].

Одним из последствий цирроза печени (ЦП) является дисфункция иммунной системы, которая затрагивает как врожденные, так и адаптивные реакции и связана с системным воспалением и иммунодефицитом. У пациентов с распространенным ЦП хроническое воспаление возникает в результате активации клеток иммунной системы путем бактериальной инфекции с последующей эндотоксемией и увеличением выработки воспалительных цитокинов [14].

Сохранение системного воспаления связано с прогрессированием заболевания, появлением осложнений и неблагоприятным прогнозом [6].

Несмотря на то, что у пациентов со структурными изменениями печени воспаление играет важную прогностическую роль, клиническая верификация воспалительного статуса несколько затруднена, главным образом из-за отсутствия рутинной оценки цитокинов за пределами научно-исследовательских учреждений [9].

Простые и доступные маркеры для оценки степени выраженности и стадии воспалительного статуса имели бы большую ценность для практикующих врачей. В последнее время наблюдается повышенный интерес к доступным и надежным биомаркерам, которые не только способствуют ранней диагностике болезни, но и определению ее степени тяжести, отражению динамики патологического процесса и облегчению дифференциальной диагностики. К ним помимо традиционных провоспалительных маркеров – скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ) – относятся также прокальцитонин и фекальный кальпротектин [16]. В своем исследовании Моро и соавт. [13] показали, что количество лейкоцитов и уровни СРБ прогрессивно варьировали в зависимости от стадии фиброза печени, при

этом самые высокие значения наблюдались у пациентов 3-й стадии фиброза, у которых отмечался неблагоприятный прогноз. Таким образом, авторы предположили, что уровни СРБ и количество лейкоцитов могут быть использованы в качестве маркеров воспаления и неблагоприятного прогноза у пациентов с поражением печени [9]. Соотношение лимфоцитов и моноцитов было предложено в качестве еще одного суррогатного маркера воспаления, который является многообещающим предиктором декомпенсации и смертности у пациентов с ЦП вирусной HBV-этиологии [8, 19].

В настоящее время предложен ряд показателей, позволяющих судить о выраженности воспалительных изменений в организме. Одним из таких методов может служить отношение нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ) – удобный и простой в использовании параметр, отражающий дисбаланс между различными компонентами иммунной системы, он может быть легко внедрен в повседневную клиническую практику. Данный показатель является маркером системного воспаления и подчеркивает связь между двумя иммунными путями: количество нейтрофилов указывает на продолжающееся (или прогрессирующее) воспаление, тогда как количество лимфоцитов отражает активность иммунорегуляторных путей [12, 18].

Для расчета ОНЛ необходимо абсолютное количество нейтрофилов разделить на абсолютное количество лимфоцитов периферической крови [3]. Анализ литературы последних лет показал, что ОНЛ используется в качестве показателя воспаления и является точным прогностическим индикатором декомпенсированного ЦП: с повышением ОНЛ ухудшается прогноз и выживаемость пациентов [5, 15, 20].

**Цель исследования** – определение ОНЛ и показателя апоптоза лимфоцитов как маркера степени воспаления и системного иммуновоспалительного ответа при различных стадиях фиброза печени у больных с вирусными гепатитами.

**Материал и методы исследования.** С 2020 по 2023 г. на базах Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) Института усовершенствования врачей им. А. Алиева и Медицинского центра «Medikus Clinic» (г. Баку) в амбулаторных условиях прошли обследование 107 больных, из которых 53 больных были с диагнозом HBV и 54 – с HCV. Клинический диагноз больных: Хронический вирус-

ный гепатит В/С. Цирроз печени, компенсированная/субкомпенсированная стадия (класс А/В).

Декомпенсированную стадию цирроза (класс С) в данное исследование не включали, ввиду очень низкого иммунного статуса больных в этой стадии и трудности верификации полученных данных. Обследованные, в возрасте 18 лет и старше, были как из г. Баку, так и из районов Азербайджанской Республики. Средний возраст больных гепатитом В: мужчин –  $37,7 \pm 0,6$ , женщин –  $38,7 \pm 0,8$  года; больных гепатитом С: мужчин –  $44,7 \pm 0,6$ , женщин –  $42,7 \pm 0,6$  года. В качестве контрольной группы были обследованы 10 практически здоровых лиц обоих полов, средний возраст  $34,6 \pm 0,9$  года. Критерием включения были больные с подтвержденным вирусным гепатитом – HBV и HCV. Критерием исключения для больных были: гепатиты невирусной этиологии, хроническая печеночная недостаточность в стадии декомпенсации, дыхательная, почечная недостаточность и недостаточность кровообращения в стадии декомпенсации, а также любые неопластические процессы.

У исследованных пациентов изучалось содержание в крови лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и определялось соотношение нейтрофилов/лимфоцитов (NEU/LYM). С целью верификации структурных изменений в печени всем лицам с установленными вирусными гепатитами проводили ультразвуковое эластометрическое исследование на аппарате 2D Aixplorer SWE компании «SuperSonic» (Франция). Обследование больных проводилось согласно шкале Cut-off, а фиброз печени определялся по шкале METAVIR. Стадии фиброза оценивались от F0 до F4. При этом F0 соответствовало отсутствию фиброза, F1 – слаборазвитый фиброз, F2 – средняя стадия фиброза, F3 – выраженный фиброз, F4 – цирроз. Значения показателей выражались в кПа, значение показателя  $7,1 \text{ кПа}$  соответствовало F2,  $9,2 \text{ кПа}$  – F3,  $\geq 13,5 \text{ кПа}$  – F4. Верификация HBV и HCV проводилась методом ПЦР на аппарате Rotor Gene Q (Германия).

По результатам комплексного обследования все пациенты были разделены на группы сравнения в соответствии со стадией фиброза печени: HBV-стадия фиброза – F0-1 - 14 пациентов, F2 - 14, F3 - 14 и F4 - 11 пациентов; HCV-стадия фиброза – F0-1 - 10, F2 - 15, F3 - 15 и F4 - 14 пациентов. В качестве группы сравнения была отобрана группа из 10 практически здоровых лиц.

Синдром системного воспалительного ответа в исследуемых группах установлен не был. При обследовании брались в расчет следующие критерии: температура тела  $>38^{\circ}\text{C}$  или  $<36^{\circ}\text{C}$ , частота дыхания  $>20$  в мин, ЧСС  $>90$  уд. в мин и уровень лейкоцитов  $>12$  тыс./мкл или  $<4$  тыс./мкл.

Определение количества лимфоцитов с маркером их апоптоза CD95<sup>+</sup> проводили в периферической крови. Методику проведения фенотипирования лимфоцитов с маркером CD95<sup>+</sup> осуществляли согласно прилагаемой инструкции. Микроскопию мазков выполняли на люминесцентном микроскопе «Люмам» при увеличении 5x100. Для иммунофенотипирования CD95<sup>+</sup> применяли панель моноклональных антител фирмы АО «Сорбент» (Москва). У практически здоровых лиц экспрессия маркера CD95<sup>+</sup> на лимфоцитах крови в среднем составила 51,7 $\pm$ 2,0 %.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием аналитической программы Microsoft Excel–2010. Рассчитывали t-критерий Стьюдента, критерий Манна–Уитни (U). Корреляционный анализ проводился согласно двойному критерию Пирсона.

**Результаты и обсуждение.** Анализ лабораторных данных в зависимости от стадии фиброза печени у больных HBV и HCV выявил некоторые достоверные различия по показателям клинического анализа крови (рисунок).

В группах больных с HBV и HCV число циркулирующих лейкоцитов в основном было ниже в сравнении с группой здоровых лиц (6,9 $\pm$ 0,3x10<sup>9</sup>/л), кроме больных с HBV на стадии F0-1, однако эти различия были статистиче-

ски недостоверны. Принципиальной разницы исследуемого показателя между различными стадиями фиброза не было, за исключением статистически значимого повышения лейкоцитов у больных с HCV (5,6 $\pm$ 0,2) по сравнению с HBV (5,0 $\pm$ 0,1) на стадии F4. У больных HBV и HCV с прогрессирующим фиброзом было выявлено снижение числа лейкоцитов.

Абсолютное количество нейтрофилов в периферической крови у больных вирусными гепатитами было ниже, чем у здоровых лиц (за исключением больных HBV на стадии фиброза F0-1–5,1 $\pm$ 0,3x10<sup>9</sup>/л против 4,6 $\pm$ 0,3x10<sup>9</sup>/л). Статистически достоверных различий между группами больных с HBV и HCV по уровню нейтрофилов выявлено не было. Вместе с тем определялось снижение нейтрофилов в зависимости от выраженности фиброза. Статистически устойчивая связь определялась у больных HBV между стадиями фиброза F2 - F4 ( $p<0,001$ ), F3 - F4 ( $p<0,001$ ).

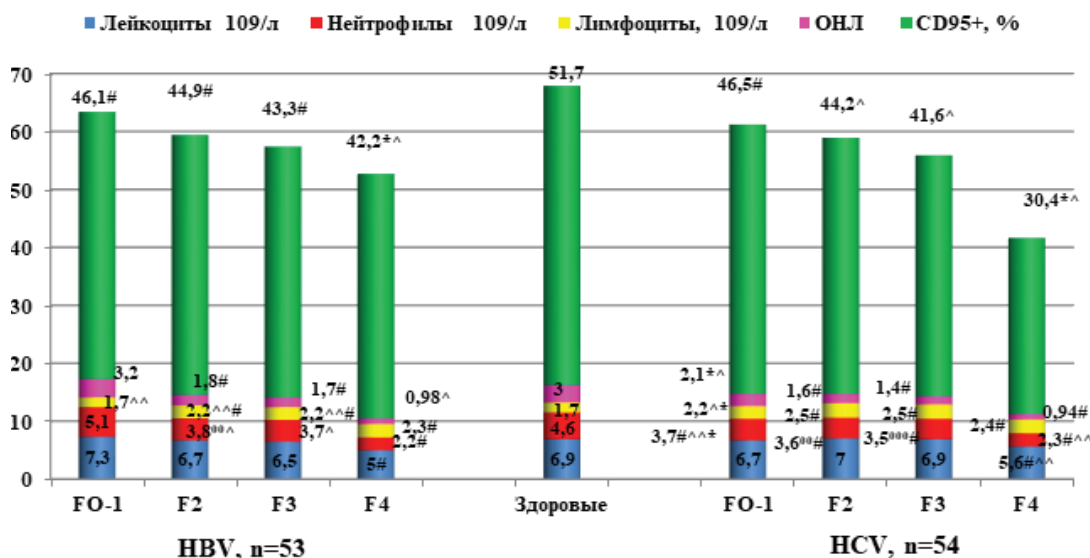
В ходе исследования установлены повышение абсолютного количества лимфоцитов периферической крови в сравнении с группой здоровых лиц (1,7 $\pm$ 0,1x10<sup>9</sup>/л), а также высокий их уровень у больных HCV по отношению к больным с HBV. Сравнение данных уровней лимфоцитов между группами с использованием критерия Манна–Уитни выявило статистически значимое повышение абсолютного числа лимфоцитов у больных HCV на стадии F0-1, F2 и F3 относительно больных с HBV. Выявленный лимфоцитоз при обоих этиологических вариантах хронического гепатита вполне ожидаем, т.к. многие вирусные инфекции сопровождаются увеличением числа

лимфоцитов [4]. В нашем исследовании определялось повышение числа лимфоцитов с прогрессированием фиброза. Уровень лимфоцитов находился в обратной корреляционной связи с уровнем нейтрофилов у больных HBV (F0-1,  $r=-0,37$ ; F2,  $r=-0,72$ ; F3,  $r=-0,74$ ; F4,  $r=-0,3$ ) и у больных HCV (F0-1,  $r=-0,4$ ; F2,  $r=-0,72$ ; F3,  $r=-0,74$ ; F4,  $r=0,25$ ).

Как показывают результаты наших исследований, у больных HBV и HCV отмечается снижение абсолютного числа лимфоцитов, и, соответственно, снижение ОНЛ. Полученные результаты согласуются с данными Манновой И.В., установившей обратные корреляционные связи между этими гематологическими показателями [4].

Согласно данным рисунка, показатель ОНЛ в группах больных с HBV и HCV был статистически достоверно ниже по сравнению с группой здоровых лиц и соответствовал стадии фиброза. В двух исследуемых группах больных статистически достоверное снижение определялось на стадии фиброза F2, F3 и F4 ( $p<0,001$ ). У больных с HBV с ЦП отмечалось снижение показателя ОНЛ в 3,1 раза ( $p<0,001$ ), а у больных с HCV – в 3,2 раза ( $p<0,001$ ).

Из литературных данных известно, что персистенция HBV и HCV увеличивает пролиферативный потенциал лимфоцитов и снижает уровень апоптоза этих клеток [2]. Среди многочисленных защитных противовирусных механизмов одно из ключевых мест принадлежит апоптозу, который способствует предотвращению вирусной репликации и персистенции [1]. Апоп-



Показатели общего анализа крови и маркер апоптоза лимфоцитов CD95<sup>+</sup> у больных HBV и HCV в зависимости от стадии фиброза (M $\pm$ m)

тоз является универсальным биологическим механизмом. При вирусных гепатитах апоптоз может приводить к избыточной гибели не только гепатоцитов, но и других клеточных популяций. Такой механизм отражает либо системный иммуновоспалительный ответ на инфекцию, либо внепеченочную персистенцию вируса [1].

В связи с этим в нашем исследовании определен интерес представляло изучение маркера апоптоза (CD95<sup>+</sup>) лимфоцитов периферической крови у больных с HBV и HCV на различных стадиях фиброза. У больных с HBV и HCV и у здоровых лиц определялось количество лимфоцитов периферической крови в состоянии апоптоза с маркером CD95<sup>+</sup> непосредственно после выделения. Было выявлено, что уровень CD95<sup>+</sup> был повышен у больных с HBV и HCV по сравнению с контролем. Статистически достоверной разницы между группами больных с HBV и HCV выявлено не было. Определялось снижение маркера CD95<sup>+</sup> в двух группах больных в зависимости от выраженности фиброза. При стадии F4 у больных HBV уровень CD95<sup>+</sup> составил 42,2±0,9%, а при HCV - 30,4±2,6%, что было в 1,4 выше ( $p < 0,05$ ).

При этом самые низкие уровни маркера CD95<sup>+</sup> отмечались при стадии фиброза F4, т.е. при прогрессировании стадии фиброза фиксировалось снижение маркера CD95<sup>+</sup>. Выявлены корреляционные связи у больных HBV между уровнем лимфоцитов и CD95<sup>+</sup> маркеров (F0-1,  $r=0,6$ ; F2,  $r=0,71$ ; F3,  $r=0,51$ ; F4,  $r=0,2$ ) и у больных HCV (F0-1,  $r=-0,6$ ; F2,  $r=-0,2$ ; F3,  $r=-0,41$ ; F4,  $r=-0,35$ ). Также определялась корреляционная взаимосвязь между показателями эластографии и маркерами апоптоза CD95<sup>+</sup> у больных HBV (F0-1,  $r=0,2$ ; F4,  $r=-0,23$ ) и у больных HCV (при стадии F0-1  $r=-0,34$ ; при F4  $r=-0,21$ ).

Таким образом, проведенное нами исследование выявило некоторые лабораторные закономерности, были уточнены характер и степень ранее описанных гематологических и иммунологических изменений у больных с CD95<sup>+</sup> при разной степени фиброза печени.

#### Выводы:

1. У больных с HBV и HCV с различной стадией фиброза печени и без синдрома системного воспалительного ответа было выявлено снижение абсолютного числа нейтрофилов, повышение абсолютного числа лимфоцитов, снижение показателя ОНЛ на фоне снижения уровня маркера CD95<sup>+</sup> лимфоцитов.

2. У больных HBV и HCV отмечается понижение программированной гибели лимфоцитов периферической крови, что может отражать повреждающее действие гепатотропных вирусов, косвенным подтверждением чего служит лимфоцитоз у больных с HBV и HCV.

3. Учитывая простоту и доступность метода определения ОНЛ, можно его рекомендовать к использованию в повседневной клинической практике в качестве одного из диагностических маркеров оценки течения и прогнозирования осложнений цирроза печени у больных с HBV и HCV.

#### Литература

1. Буеверов А.О., Маевская М.В. Клиническое значение апоптоза при хронических вирусных гепатитах // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2009. №2. С.4-9. УДК 616.36-002.2:576.858:616.98
2. Буеверов А.О., Маевская М.В. Clinical significance of apoptosis in chronic viral hepatitis // Medical Bulletin of the North Caucasus. 2009. No.2. P. 4-9.
3. Калюжин О.В., Понежева Ж.Б., Семенова И.В. и др. Субпопуляции лимфоцитов, уровень интерферонов и экспрессия их рецепторов у больных хроническими гепатитами В и С: зависимость от вида вирусов и степени фиброза печени // Терапевт. архив. 2017. №11. С.14-20. doi.org/10.17116/terarkh2017891114-20.
4. Калюжин О.В., Понежева Ж.Б., Семенова И.В., etc. Lymphocyte subpopulations, interferon levels and expression of their receptors in patients with chronic hepatitis B and C: dependence on the type of viruses and degree of liver fibrosis // Therapeutic Archive. 2017. No.11. P.14-20.
5. Лунков В.Д., Маевская М.В., Цветаева Е.К. и др. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам как предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с декомпенсированным циррозом печени // Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии. 2019. 29(1). С. 47-61. doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-47-61.
6. Лунков В.Д., Маевская М.В., Цветаева Е.К., etc. The ratio of neutrophils to lymphocytes as a predictor of an unfavorable outcome in patients with decompensated cirrhosis of the liver // Ross. journal of Gastroenterology, Hepatology, 2019, 29(1); 47-61.
7. Маннова И.В. Клинико-патогенетическое значение иммунного статуса в формировании фиброза печени у больных хроническим гепатитом С: автореф. дис.... канд. мед. наук. М., 2019. 24 с.
8. Маннова И.В. Clinical and pathogenetic significance of the immune status in the formation of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: Abstract of the dissertation, PhD. 2019. 24 p.
9. Саркарова М.Р., Маевская М.В. Прогностическое и диагностическое значение показателя отношения нейтрофилов к лимфоцитам у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и печени // Медицинский совет. 2022. 16(7). С. 60-68. doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-60-68.
10. Саркарова М.Р., Маевская М.В. Prognostic and diagnostic significance of the ratio of neutrophils to lymphocytes in patients with diseases of the gastrointestinal tract and liver // Medical advice, 2022;16(7):60-68.

6. Albillos A, Lario M, Alvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance // *J Hepatol.*, 2014;61:1385-1396. doi:10.1016/j.jhep.2014.08.010.

7. Asrani S.K, Devarbhai H., Eaton J., Kamath P.S. Burden of liver diseases in the world // *J Hepatol.* 2019;70(1):151-71. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.014.

8. Cai J, Wang K, Han T, Jiang H. Evaluation of prognostic values of inflammation-based makers in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure // *Medicine (Baltimore)* 2018; 97 :e13324. doi: 10.1097/MD.00000000000013324.

9. Chiriac S., Stanciu C., Singeap AM, Sfarti C.V. et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in cirrhotic patients with acute-on-chronic liver failure // *Turk J Gastroenterol.*, 2020; 31(12): 868-876. doi: 10.5152/tjg.2020.19838.

10. Hashemi S.J., Tosi M.S., Hajiani E. et al., The Association Between Peripheral Blood Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Cirrhosis Complications in Adults with Compensated Liver Cirrhosis in Ahvaz, Iran // *Shiraz E-Med J.*, 2023;24(8):e138859. doi.org/10.5812/semj-138859.

11. Jia-Rui Zheng, Zi-Long Wang, Bo Feng. Hepatitis B functional cure and immune response // *Front Immunol.* 2022; Nov 17:13:1075916. doi:10.3389/fimmu.2022.1075916.

12. Kwon JH, Jang JW, Kim YW, Lee SW, Nam SW, Jaegal D, et al. The usefulness of C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting the outcome in hospitalized patients with liver cirrhosis // *BMC Gastroenterol.* 2015;15:146.

13. Moreau R., Jalan R., Gines P. et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis // *Gastroenterology*, 2013;144:1426-37. doi:10.1053/j.gastro.2013.02.042.

14. Noor MT, Manoria P. Immune Dysfunction in Cirrhosis // *J Clin Transl Hepatol.*, 2017;5:50-58. doi: 10.14218/JCTH.2016.00056.

15. Peng Y., Li Y., He Y. et al. The role of neutrophil to lymphocyte ratio for the assessment of liver fibrosis and cirrhosis: a systematic review // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.*, 2018;12(5):503-513. https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1463158

16. Štimac D., Nardone G., Mazzari A., et al. What's New in Diagnosing Diverticular Disease // *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases.* - 2019, Dec19. - 28 (4). - p. 17-22. doi: 10.15403/jgld-553.

17. World Health Organization. Hepatitis B (2022). Available at: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b (Accessed October 21, 2022).

18. Xue TC, Zhang L, Xie XY, Ge NL, Li LX, Zhang BH, et al. Prognostic significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in primary liver cancer: A meta-analysis // *PLoS One.* 2014;9(5). e96072. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096072.

19. Zhang J, Feng G, Zhao Y, Zhang J, Feng L, Yang J. Association between lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) and the mortality of HBV-related liver cirrhosis: a retrospective cohort study // *BMJ Open*, 2015; 5: e008033. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008033.

20. Zhang W., Aryan M., Chen Z. et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in cirrhosis patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2022 Apr 1;34(4):435-442. doi: 10.1097/MEG.0000000000002295.



Д.С. Адамов, А.Н. Алексеев, С.А. Федорова

## ДАТИРОВКА ВРЕМЕНИ БЛИЖАЙШЕГО ОБЩЕГО ПРЕДКА САХА (ЯКУТОВ) С ГАПЛОГРУППОЙ N3A2-M1982 Y-ХРОМОСОМЫ: НОВЫЕ ЭТНОГЕНЕТИ- ЧЕСКИЕ РЕКОНСТРУКЦИИ

DOI 10.25789/YMJ.2024.86.21

УДК 575.174

Определено время ближайшего общего предка (TMRCA) мужчин саха с гаплогруппой N3a2-M1982 Y-хромосомы по 23 STR-маркерам с использованием рассчитанной нами константы интенсивности мутаций Y-STR-локусов. Полученные значения TMRCA указывают на период ~1300-1400 лет назад (VI-VII вв. н.э), связанный с первичной экспансией численности популяции. На основании генетических данных и анализа текстов древних китайских летописей выдвинута гипотеза о связи предковой популяции саха с народом юйчжэ, поставившим мамонтовую кость в Китай.

**Ключевые слова:** TMRCA, STR, Y-хромосома, якуты, гаплотипы.

Time to the most recent common ancestor (TMRCA) of Sakha men with haplogroup N3a2-M1982 of the Y chromosome was evaluated by 23 STR markers using the mutation rate constant of Y-STR loci that we had previously calculated. The obtained TMRCA values indicate a period of ~1300-1400 years ago (VI-VII centuries AD), associated with the primary expansion of the population. Based on genetic data and analysis of texts from ancient Chinese chronicles, a hypothesis has been put forward about the connection of the ancestral Sakha population with the Yuzhe people, who supplied mammoth ivory to China

**Keywords:** TMRCA, STR, Y-chromosome, Yakuts, haplotypes.

**Введение.** Наиболее яркой особенностью генофонда якутского этноса является доминирование мужчин с редкой гаплогруппой N3a2-M1982 Y-хромосомы (>80%), распространенной вследствие эффекта основателя. При использовании панели из 17 STR-локусов среди них выделяются носители трех STR-гаплотипов - Ht1, Ht2 и Ht3 [20, 43]. Более высокие частоты в якутской популяции имеет гаплотип Ht1, иначе называемый «линией Тыгын Дархана/Эллэя», носителями которого является большая часть мужчин – 33% центральных, 40% северных и 13% вилюйских якутов [20, 21, 43]. На втором месте по частоте находится Ht2, условно называемый «линией Омогоя», распространенный в большей степени в Центральной Якутии (30%), в меньшей на Вилюе (8%) [20, 43], у северных якутов он обнаружен с частотой 3% [19]. Гаплотип Ht3 более характерен для вилюйских якутов (20%), в центральной и северной Яку-

тии его частоты составляют 4% и 5% соответственно [20, 43].

Определение времени появления ближайшего общего предка TMRCA (time to the most recent common ancestor) для мужчин с гаплогруппой N3a2-M1982 представляет большой интерес для этногенетических реконструкций, т.к. его значение связано с началом формирования особенностей генофонда якутской популяции, отличающих ее от других этнических групп. Время, в течение которого возникло все наблюдаемое разнообразие N3-гаплотипов якутов, рассчитанное в работе Б. Пакендорф по скорости мутирования 9 STR-маркеров, первоначально было оценено в ~880±440 лет назад [34]. Намного большие значения TMRCA были предложены В.Н. Харьковым при использовании 7 STR-маркеров ~4,45 ± 1,96 тыс. лет назад [17] и С.А. Федоровой по 6 STR-маркерам ~1540±580 лет назад [19, 27]. Следует отметить, что столь сильные различия в значениях времени генерации «якутских» N3-гаплотипов в ранних работах генетиков определялись главным образом использованием авторами разных наборов STR-маркеров и различных констант скорости возникновения мутаций в STR-локусах. Средняя скорость возникновения STR-мутаций в Y-хромосоме в работе Б. Пакендорф была принята равной ~0,003 мутации на locus на

поколение (согласно Kayser et al., 2000 [29]), а в работах В.Н.Харькова и С.А.Федоровой ~0,00069 (согласно Zhivotovsky et al., 2004 [42]).

Значение константы скорости возникновения STR-мутаций в Y-хромосоме, в свою очередь, зависит от длины мужского поколения, которая в ранних исследованиях была принята равной 25 годам [17, 19, 27, 42]. Между тем величина межгенерационного интервала может сильно варьировать вследствие различий в брачных традициях и демографических параметрах у различных народов. Поэтому значение данного показателя для якутской популяции было уточнено по генеалогическим данным 712 семей, восстановленным по ревизским сказкам от 1768, 1795, 1816, 1858 гг., церковным метрическим книгам за период с 1768 по 1918 гг. и материалам переписи 1917 г. [9]. Длина мужского поколения у якутов оказалась в среднем равной 35,7 года, что намного выше усредненных общепопуляционных значений, использованных ранее в генетических исследованиях при расчете времени генетической дивергенции по Y-хромосоме [9].

Для более точного определения скорости мутирования в Y-STR локусах в якутской популяции, нами также был применен редкий подход, основанный на построении филогенетического дерева N3a2-M1982 Y-хромосомы по данным массового параллельного сек-

**АДАМОВ Дмитрий Семенович** – к.ф.-м.н., администратор геногеографического проекта SiberiaTransbaikalia СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск; **АЛЕКСЕЕВ Анатолий Николаевич** – д.и.н., проф. научный руководитель ИГиПМНС ФИЦ ЯНЦ СО РАН, Якутск; **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., гл.н.с. СВФУ им. М.К. Аммосова, с.н.с. ЯНЦ КМП, sardanaafedorova@mail.ru.





Сводные данные о TMRCA гаплогруппы N3a2-M1982 Y-хромосомы

TMRCA, лет	Генетические маркеры	n	Метод оценки возраста	Ссылка
1380 ± 460	23 STRs	51	ASD	Настоящая работа
1260 ± 460	23 STRs	51	ρ-статистика	Настоящая работа
1300 ± 500	17 STRs	237	ASD	[3]
880 ± 440	9 STRs	162	ρ-статистика	[34]
4450 ± 1960	7 STRs	97	ASD	[17]
1540 ± 580	6 STRs	215	ASD	[19, 27]
1270 ± 250	SNPs в области combBED (8.5 Mbp)	23	подсчет Y-SNP мутаций	[3]
1350 95 % ДИ 900-1800	SNPs в области combBED (8.5 Mbp)	17	подсчет Y-SNP мутаций	[48]
1737 95 % ДИ 919-2609	SNP мутации в области 6.2 Mbp	4	подсчет Y-SNP мутаций	[33]
1589 95 % ДИ 821-2580	SNP мутации в области 9.8 Mbp	4	подсчет Y-SNP мутаций	[26]

чения численности популяции ~1300-1400 лет до н.в. от линии ближайшего общего предка (Ht3), распространенной в большей степени на Вилюе, отделилась линия, ведущая к характерному для центральных якутов гаплотипу Ht2. Вторичное увеличение численности популяции началось намного позже ~900 лет назад, по-видимому, вследствие очередного притока мигрантов из южных регионов [2,3,21]. В это же время произошло дальнейшее расщепление Ht3 на линию, ведущую к Ht1. Таким образом, в VI-VII вв. н.э. в предковой популяции, очевидно, присутствовали мужчины с гаплотипами Ht3 и Ht2, тогда как доминирующий в современности гаплотип Ht1 («линия Эллэя») возник намного позднее, в ~XI в., и его дивергенция началась в период резкого увеличения численности популяции начиная с ~XIV века [3, 21]. Территориальное распределение эволюционно более древних гаплотипов Ht3 и Ht2 может указывать на первоначальное заселение предками якутов региона Вилюя и затем центральной Якутии, что соответствует концепции известного якутского историка и этнографа Г.В. Ксенофонтова [12,13]. Однако археологические находки последних лет указывают на то, что скотоводческие группы появились на р. Олекма в Южной Якутии в III-IV вв. [4], поэтому заселение Лено-Амгинского междуречья могло происходить и через Олекму. Решение этого вопроса требует дополнительных археологических и филогеографических исследований распределения частот гаплотипов в современных и древних популяциях. Датировка ~1300-1400 лет до н.в. не противоречит археологическим материалам, согласно которым группы южных скотоводов появились на территории Якутии в III-IV вв. н.э. [4], т.к. указывает на наиболее вероятное время появления ближайшего общего N3a2-предка в период первичной экспансии численности народа саха.

Полученные нами значения TMRCA ближайшего общего N3a2-M1982-предка в сравнении с данными других авторов обобщены в табл. 1. С учетом доверительных интервалов, оценки TMRCA в настоящей работе согласуются с результатами исследований [3, 19, 26, 27, 34] и группы YFull [48]. В целом, следует отметить, что значения TMRCA, рассчитанные в последние годы по выборкам гаплотипов с большим числом STR локусов и расширенным выборкам полностью секвенированных образцов, практически все указывают на интервал времени

~1300-1400 лет до н.в. Небольшое завышение TMRCA в работах [26, 33] частично объясняется использованием авторами других констант интенсивности Y-SNP мутаций –  $0,74 \cdot 10^{-9}$  и  $0,76 \cdot 10^{-9}$ , вместо  $0,82 \cdot 10^{-9}$  на сайт в год в работе [3] и расчетах YFull [48].

Рассчитанный нами возраст ближайшего общего предка якутов по N3a2-хромосоме соответствует периодам Первого и Второго Тюркских каганатов, – кочевых государств орхонских тюрков (или кок-тюрков), существовавших в 552 – 744 годах н.э. Основная политика тюрков в то время заключалась в завоевании зоны евразийских степей и контроле маршрутов Великого Шелкового пути [18]. К северу от территории кок-тюрков кочевали многочисленные племена теле. В творческом переводе фрагмента текста «Синь Таншу» (1060 г.), сделанном Иакинфом Бичуриным, отмечено, что «Они [теле] считались подданными тукюеского Дома. Тукюесцы их силами геройствовали в пустынях севера» [6], т.е. подразумевается, что кок-тюрки нанимали теле для представления своих интересов на севере. В тексте более поздней китайской исторической энциклопедии «Вэньсянь Тункао» (1273-1317 гг.) записано, что «Когда государство Туцзюэ вело карательные походы на восток и запад, то [оно] всегда пользовалось их [теле] услугами для обуздания северной степи» [14]. (Упомянутые тексты китайских хроник общедоступны на сайтах

<https://chinesenotes.com/xintangshu/xintangshu217a.html>, <https://ctext.org/wiki.pl?if=gb&chapter=681264&remap=gb>, их современный перевод показывает, что речь действительно идет о подкупе или найме). Самым северным из племен теле были курыканы. Б.Б. Дашибалов полагал, что «...через курыкан тюрки осуществляли поборы с таежного населения Восточной Сибири, курыканы являлись поставщиками пушнины, скота, железа» [8].

Любопытно то, что костный образец средневекового мужчины Yana Young, возрастом ~800 лет, носителя «якутской» N3a2-M1982-гаплогруппы, был найден местными жителями при разработке Янского мамонтового кладбища. Анализ SNP-мутаций Y-хромосомы показал, что линия Yana Young находится на ветви, ведущей к Ht1, доминирующей среди мужских линий современных саха, но эволюционно возникла раньше «линии Эллэя» [2,3,46]. Более поздние мутации (M1988 и Y25011) в древнем образце Yana Young отсутствуют [2,3]. В современной популяции линия Y-хромосомы человека Yana Young не сохранилась. Митохондриальная ДНК этого средневекового мужчины относится к ветви гаплогруппы D4o2 [47], которая часто встречается в настоящее время у центральных якутов [27], возраст ветви, по данным YFull MTree, составляет ~1350 лет (95% ДИ 3800-325 лет). При РС-анализе SNP-данных образец Yana Young входит в кластер совре-

Таблица 2

Сведения китайских летописей династии Тан о странах, поставлявших рог хуту (gǔduō 骨咄)

Источник	Год издания	Цзюань	Страна поставщик gǔduō 骨咄	Примечания
Тундянь	801	200	Юйчжэ	
Танхуэяо	961	98	Юйчжэ	Написано gǔtū 骨吐
Тайпин Хуаньюйцзи	976-983	198	Юйчжэ	
Тайпин Хуаньюйцзи	976-983	199	Кыргызы	
Цэфу Юаньгуй	1005-1013	961		Нет сведений о 骨咄
Синь Таншу	1060	217b	Кыргызы	
Синь Таншу	1060	39	Мохэ	Написано 骨骨出

менных якутов [32]. Анализ компонентного состава генома по алгоритму ADMIXTURE (K=7) также показывает генетическую близость человека Yana Young к современным якутам [44]. Таким образом, результаты полногеномных исследований показали, что древний человек Yana Young, найденный на мамонтовом кладбище, генетически не отличался от современных якутов. Соответственно, можно предположить, что саха издавна были поставщиками мамонтовой кости в Китай и средневековые мусульманские страны [1, 7, 23]. Основные мировые запасы ископаемой мамонтовой кости находятся на территории Якутии, общие ресурсы оцениваются от 34000 до 450000 тонн [16]. В этой связи любопытно проследить упоминания о мамонтовой кости и странах, откуда она поставлялась, в древних письменных источниках.

В обширной историографии средневековых европейских легенд об единороге упоминается кость неизвестного происхождения, называемая «рог хуту» [31]. В средние века «рог хуту» (وحج, khutū, khutu, chutu) высоко ценился у тюркских народов, на мусульманском Востоке и в Китае [22,35], т.к. был редок и использовался при изготовлении престижных вещей – рукояток ножей, ножен, шкатулок, накладок на пояса и пр. Считалось, что он обладает способностью обнаруживать и нейтрализовать яды. Из-за высокой цены «рог хуту» стал атрибутом дипломатических подарков между правителями Средней Азии [38]. В представлениях средневековых тюрков, отраженных Махмудом Кашгари в «Диван лугат ат-тюрк» (1074 г.), «рог хуту» – это кость (рог, ус) морской рыбы или корень дерева, привозимый из Китая [15,30,31]. Следуя этому нарративу, великий ученый-энциклопедист Бируни расспрашивал о его происхождении послов из империи киданей Ляо (около 1027 г.). Послы отвечали, «что это – лобная кость быка; то же говорится в книгах, но с добавлением, что этот бык водится в земле хирхизов» (енисейских кыргызов) [1]. Очевидно, послы ссылались на китайские письменные издания того времени. Само слово «хуту», будучи сибирским по происхождению, пришло к мусульманам через китайские иероглифы gǔduō 骨咄 (произносятся в русской транскрипции как «куто»). Использование иероглифов gǔduō для обозначения этого поделочного материала отмечено со времен китайской династии Тан (VII-X вв.). В табл. 2 приведена информация о странах – поставщиках gǔduō.

Сунские ученые начали составление сборника «Синь Таншу» в 1044 г., т.е. позже встречи Бируни с послами киданей. Тем не менее, текст о стране кыргызов, в котором упоминается зверь хуту, был известен ранее. Из сохранившихся документов эта же запись содержится в энциклопедии «Тайпин Хуаньюйцзи», составленной в 976-983 гг., где также воспроизведен более древний текст о стране Юйчжэ, откуда поставлялась кость. Таким образом, сведения «Тайпин Хуаньюйцзи» носят промежуточный характер в представлениях о происхождении gǔduō в X в. В более поздней энциклопедии «Цэфу Юаньгуй» (1005-1013) упоминание о gǔduō из описания страны Юйчжэ уже исключено. Здесь следует заметить, что торговые и иные связи енисейских кыргызов начали расширяться после разгрома древних уйгуров в 840 г. Стратегически выгодное географическое расположение территории кыргызов на стыке степи и сибирской тайги позволяло им перехватить у курыкан доступ к северным богатствам, в том числе и к мамонтовой кости. Судя по данным китайских летописей, начиная с X в., кыргызы выполняли роль ключевых посредников в поставках материала мамонтового сырья, в частности бивня, а до этого времени источником кости была страна Юйчжэ (табл. 2).

Самые ранние сведения о gǔduō содержатся в энциклопедии «Тундянь» (801 г.). Это сообщение в энциклопедии «Тайпин хуаньюйцзи» в переводе Н.В. Кюнера выглядит таким образом: «Государство Юйцзя находится на восток от государства Цзюй в 15 днях езды. Эта страна обширная, густо населена. Обычаи одинаковы с Байегу. Мало коров и лошадей, много соболей и гуду» [14]. О том же напи-

сано и в «Тан хуэйяо» (961 г.), но хуту обозначается несколько иначе (gǔtū 骨吐) [14]. Сообщение о стране Юйчжэ включено в энциклопедию «Тундянь» из неизвестного дорожника середины VII века, оригинал которого не сохранился [10].

Отсчет дней пути из Китая до северных стран Юйчжэ, Цзюй, Дамо, Гуши начинался с земель байырку, одного из племен теле. Страна байырку по памятникам дарасунской культуры располагалась в южной части Забайкалья и севера Монголии и называлась Байегу [11]. Страна оленеводов Цзюй находилась на северо-востоке от страны Байегу, а Юйчжэ располагалась в 15 днях пути на восток от страны Цзюй [14]. Но в определении расстояния от страны Байегу до страны Цзюй источники расходятся: «Тун дьянь» и «Тан хуэйяо» дают 6 дней пути (500 ли), а «Тайпин хуаньюйцзи» – 50 дней пути. Север в китайских источниках смещен к северо-западу [5], из-за ориентации на восход солнца в летний период. С учетом этого страна оленеводов Цзюй согласно «Тайпин хуаньюйцзи» находилась где-то в нижнем течении Олекмы и соотносится с предками эвенков, а страна Юйчжэ – в Центральной Якутии и, возможно, связана с предками саха.

**Заключение.** Таким образом, полученная датировка TMRCA для «якутских» N3a2-M1982-гаплотипов ~1300-1400 лет позволяет по-новому взглянуть на сведения танских хроник VII-X вв. о народе юйчжэ. Народ юйчжэ занимался разведением лошадей и крупного рогатого скота, имел сходные обычаи с одним из племен теле байырку, на его земле было много diāoshǔ (соболя) и gǔduō (мамонтовой кости). Добыча бивней на мамонтовых кладбищах могла быть традиционным



промыслом для предков якутов еще с VII в. н.э. Немногочисленный род или племя, в котором родился ближайший общий предок якутской ветви N3a2-M1982, возможно, относилось не к прибайкальским курыканам, а к народу, называемому в китайских источниках «юйчжэ».

*Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (FSRG-2023-0003) «Генетические особенности населения Северо-Востока России: реконструкция генетической истории, механизмы адаптации и старения, возраст-зависимые и наследственные заболевания».*

## Литература

- Абу-р-Райхан Мухаммед ибн Ахмед Бируни. Собрание сведений для познания драгоценностей (Минералогия). Л.: Изд-во АН СССР, 1963. 526 с.
- Abu-r-Rayhan Muhammad ibn Ahmed al-Biruni. Collection of information for knowledge of jewelry (Mineralogy). L.: Publishing House of the USSR Academy of Sciences, 1963. 526 pp.
- Адамов Д.С., Федорова С.А. Оценка скорости возникновения мутаций в STR-локусах Y-хромосомы в якутской популяции // Генетика. 2024. Т. 60. № 4. С. 547-556.
- Adamov D.S., Fedorova S.A. Y-chromosomal STRs mutation rates in the Yakut population // Russian Journal of Genetics. 2024. V. 60. № 4. pp. 547-556. doi.10.1134/S1022795424040021
- Адамов Д.С. Якутская ветвь игрек-хромосомы в составе гаплогруппы N-M2016 // Сибирские исследования. 2022. Т. 2. № 8. С. 6-14.
- Adamov D.S. The Yakut branch of Y-chromosome as a part of the haplogroup N-M2016 // Siberian Research. 2022. V. 2. № 8. pp. 29-36.
- Алексеев А.Н., Бравина Р.И. Хунно-сяньбийский пласт в культуре якутов // Вестник археологии, антропологии и этнографии. 2022. № 1(56). С. 115-121.
- Alexeev A.N., Bravina R.I. Xiongnu-Xianbei layer in the Yakut Culture // Bulletin of archeology, anthropology and ethnography. 2022. № 1 (56). pp. 115-121.
- Бернштам А.Н. Заметки по этногенезу народов Северной Азии // Советская этнография. 1947. № 2. С. 60-66.
- Bernstam A.N. Notes on the ethnogenesis of the peoples of North Asia // Soviet ethnography. 1947. No 2. pp. 60-66.
- Бичурин Н.Я. Собрание сведений о народах, обитавших в Средней Азии в древние времена / Отв. ред. С.П. Толстов. Том 1. М. - Л.: Изд-во Акад. наук СССР, 1950. 471 с.
- Bichurin N.Ya. Collection of information about the peoples who lived in Central Asia in ancient times / Rep. ed. S.P. Tolstov. V. 1. M. - L.: Publishing house Acad. Sciences of the USSR, 1950. 471 pp.
- Бравина Р.И. Сбор мамонтовой кости как традиционный промысел коренного населения восточносибирской Арктики (XVII - НАЧАЛО XX в.) // Вестник археологии, антропологии и этнографии. 2023. № 1 (60). С. 161-173.
- Bravina R.I. Mammoth bone collecting as a traditional occupation of the indigenous population of the East Siberian Arctic (17th — early 20th c.) // Vestnik arheologii, antropologii i etnografii. 2023. No 1 (60). С. 161-173.
8. Дашибалов Б.Б. Курыканы (курумчинская культура Прибайкалья и юга Средней Сибири): Автореф. дис. канд. ист. наук. М.: Институт археологии АН СССР. 1990. 23 с.
- Dashibalov B.B. Kurykans (Kurumchi culture of the Baikal region and the south of Central Siberia): Author's abstract. dis. Ph.D. ist. Sci. M.: Institute of Archeology of the USSR Academy of Sciences. 1990. 23 pp.
9. Длина поколения в якутской популяции в XVIII-XIX вв. / С.А. Федорова, С.А. Попова, М.Л. Мордосова, М.И. Старостина // Якутский медицинский журнал. 2023. Т. 3 (83). С. 21-24.
- Generation length in the Yakut population in 18th-19th centuries / S.A. Fedorova, S.A. Popova, M.L. Mordosova, M.I. Starostina // Yakut Medical Journal. 2023. V.3 (83). pp. 19-22. doi.10.25789/YMJ.2023.83.05
10. Зуев Ю.А. Из древнетюркской этнонимии по китайским источникам (бома, гуй, яньмо) // Труды Института истории, археологии и этнографии им. Ч.Ч. Валиханова. 1962. Т. 15. С. 104-122.
- Zuyev Yu.A. From ancient Turkic ethnonyms according to Chinese sources (boma, gui, yanmo) // Proceedings of the Institute of History, Archeology and Ethnography named after Ch.Ch. Valikhanov. 1962. V. 15. pp. 104-122.
11. Ковычев Е.В. Дарасунская археологическая культура: к истории раннего средневековья Забайкалья // Забайкалье историческое. Материалы IX Межрегиональной научно-практической конференции (Чита, 27.11.2020). Отв. ред. Д.Н. Беспалько. 2020. С. 16-21.
- Kovychev E.V. Darasun Archaeological Culture: to the History of the Early Middle Ages of Transbaikalia. Transbaikalia history. Materials of the IX Interregional Scientific and Practical Conference (Chita, November 27, 2020). Rep. ed. D.N. Bepalko.
12. Ксенофонтов Г.В. Ураангхай-сахалар: Очерки по древней истории якутов. Иркутск, 1937. 576 с. Ksenofontov G.V. Uraanghaisakhalar: Essays on the ancient history of the Yakuts. Irkutsk, 1937. 576 pp.
13. Ксенофонтов Г.В. Ураангхай-сахалар: Очерки по древней истории якутов: В 2 кн. Якутск: Нац. книжное изд-во Республики Саха (Якутия), 1992.
- Ksenofontov G.V. Uraanghaisakhalar: Essays on the ancient history of the Yakuts. In 2 V. Yakutsk National book publishing house of the Republic of Sakha (Yakutia), 1992.
14. Кюннер Н.В. Китайские известия о народах Южной Сибири, Центральной Азии и Дальнего Востока. М.: Издательство восточной литературы, 1961. 391 с.
- Kuner N.V. Chinese news about the peoples of Southern Siberia, Central Asia and the Far East. M.: Publishing House of Eastern Literature. 1961. 391 pp.
15. Махмуд ал-Кашгари. Диван Лугат ат-Турк. Перевод, предисловие и комментарии З.-А. М. Ауэзовой. Индексы составлены Р. Эрмерсом. Алматы: Дайк-Пресс. 2005. 1288 с. + 2 с. вкл.
- Mahmud al-Kashgari. Diwan Lughat at-Turk. Almaty: Daik-Press. 2005. 1288 pp.
16. Петрова Т.Н., Ботвин Г.В., Петухова Е.С. Подходы к классификации, методы поиска и обнаружения ископаемой мамонтовой кости на территории Республики Саха (Якутия) // Актуальные направления фундаментальных и прикладных исследований. North Charleston, USA, 27-28 августа 2019 г. Материалы XX международной научно-практической конференции. LuluPress, Inc. 2019; 92 с.
- Petrova T.N., Botvin G.V., Petukhova E.S. Approaches to classification, methods of search and discovery of fossil mammoth ivory in the territory of the Republic of Sakha (Yakutia) // Actual directions of fundamental and applied research. North Charleston, USA, Aug. 27-28, 2019. Proceedings of the XX international scientific-practical conference. LuluPress, Inc. 2019; 92 pp. in Russian
17. Происхождение якутов: анализ гаплотипов Y-хромосомы / В.Н. Харьков, В.А. Степанов, О.Ф. Медведева [и др.] // Молекулярная биология. 2008. Т. 42. № 2. С. 226-237.
- The origin of Yakuts: analysis of Y-chromosome haplotypes / V.N. Kharkov, V.A. Stepanov, O.F. Medvedeva [et al.] // Mol. Biol. (Mosk). 2008. V. 42, № 2, pp. 226-237.
18. Савинов Д.Г. Археологические материалы о южном компоненте в культурогенезе якутов // Северо-Восточный гуманитарный вестник. 2013. 2(7). С. 59-72.
- Savinov D.G. Archaeological materials about the southern component in the cultural genesis of the Yakuts // North-Eastern Humanitarian Bulletin. 2013. V.2(7). pp. 59-72.
19. Федорова С.А. Генетические портреты народов Республики Саха (Якутия): анализ линий митохондриальной ДНК и Y-хромосомы. Якутск: Изд-во ЯНЦ СО РАН, 2008. 235 с.
- Fedorova S.A. Genetic portraits of the peoples of the Republic of Sakha (Yakutia): analysis of mitochondrial DNA and Y-chromosome lineages. Yakutsk: Publishing house YaSC SB RAS, 2008. 235 pp.
20. Федорова С.А., Звенигороски В., Алексеев А.Н. Сравнительный анализ линий Y-хромосомы у древних и современных саха (якутов) // Генетика. 2023. Т. 59. № 6. С. 544-550.
- Fedorova S.A., Zvenigoroski V., Alekseev A.N. The Y-Chromosome lineage variation in ancient and modern populations of the Sakha (Yakuts) // Russian Journal of Genetics. 2023. V. 59. № 6. pp. 633-639. doi.10.1134/S1022795423060054
21. Федорова С.А., Хуснутдинова Э.К. Особенности структуры генофонда и генетическая история саха (якутов) // Генетика. 2022. Т. 58. № 12. С. 1349-1366.
- Fedorova S.A., Khusnutdinova E.K. Genetic structure and genetic history of the Sakha (Yakuts) Population // Russian Journal of Genetics. 2022. V. 58. № 12. pp. 1409-1426. doi.10.1134/S1022795422120031
22. Цю Ихао 邱铁皓. "骨咄"新考: 对内陆亚洲物质交流的一个考察 // 社会科学战线. 物质文化史. 2018. 2期. 129-142.
- Qiu Y. New Examination of the "Guduo": A survey of material exchange in Inland Asia // Shehui kexue zhanxian, 2018. V. 2. pp. 129-142 in Chinese.
23. Шефер Э. Золотые персики Самарканда. Книга о чужеземных диковинах в империи Тан. М.: Наука, 1981. 608 с.
- Shafer E. The Golden Peaches of Samarkand: A Study of Tang Exotics. Berkeley, 1963. 399 pp.
24. An evaluation of genetic distances for use with microsatellite loci / Goldstein D.B., Ruiz Linares A., Cavalli-Sforza L.L., Feldman M.W. // Genetics. 1995. V.139(1). pp. 463-471. doi: 10.1093/genetics/139.1.463.
25. A new future of forensic Y-chromosome analysis: rapidly mutating Y-STRs for differentiating male relatives and paternal lineages / Ballantyne K.N., Keerl V., Wollstein A. [et al.] // Forensic Sci. Int. Genet. 2012. V. 6. № 2. pp. 208-218. doi: 10.1016/j.fsigen.2011.04.017.
26. A recent bottleneck of Y chromosome diversity coincides with a global change in culture / Karmin M., Saag L., Vicente M. [et al.]



// Genome Res. 2015. V. 25. pp. 459–466. doi: 10.1101/gr.186684.114.

27. Autosomal and uniparental portraits of the native populations of Sakha (Yakutia): implications for the peopling of Northeast Eurasia / Fedorova S.A., Reidla M., Metspalu E. [et al.] // BMC Evol. Biology. 2013. V. 13:127. doi: 10.1186/1471-2148-13-127.

28. Bandelt H.J., Forster P., Röhl A. Median-joining networks for inferring intraspecific phylogenies // Mol. Biol. Evol. 1999. Vol. 16(1). pp. 37–48. doi: 10.1093/oxfordjournals.molbev.a026036.

29. Characteristics and frequency of germline mutations at microsatellite loci from the human Y chromosome, as revealed by direct observation in father/son pairs / Kayser M., Roewer L., Hedman M. [et al.] // Am. J. Hum. Genet. 2000. V. 66. pp. 1580–1588. doi: 10.1086/302905.

30. Dankoff R. A note on khutū and chatuq // Journal of the American Oriental Society. 1973. V. 93. pp. 542–543.

31. Ettinghausen R. Studies in Muslim Iconography I: The Unicorn // Freer Gallery of Art occasional papers. 1950. V. 1(3). pp. 111–142.

32. Human population dynamics and Yersinia pestis in ancient northeast Asia / Kılınc G.M., Ka shuba N., Koptekin D. [et al.] // Sci. Adv. 2021. V. 7(2). eabc4587.

33. Human Y chromosome haplogroup N: A non-trivial time-resolved phylogeography that cuts across language families / Ilumäe A.M., Reidla M., Chukhryaeva M. et al. // Am. J. Hum. Genet. 2016. V. 99. pp. 163–173. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.05.025.

34. Investigating the effects of prehistoric migrations in Siberia: genetic variation and the origins of Yakuts / Pakendorf B., Novgorodov I.N., Osakovskij V.L. [et al.] // Hum. Genet. 2006. V. 120. pp. 334–353. doi: 10.1007/s00439-006-0213-2.

35. King A. Early Islamic Sources on the Kitan Liao: The Role of Trade // Journal of Song-Yuan Studies. 2013. V. 43. pp. 253–271.

36. Origins of Old Testament priests / Thomas M.G., Skorecki K., Ben-Ami H. [et al.] // Nature. 1998. V. 394(6689). pp. 138–140. doi: 10.1038/28083.

37. Phylogenetic analysis and forensic characteristics of 12 populations using 23 Y-STR loci / Gao T., Yun L., Gu Y. [et al.] // Forensic Sci. Int. Genet. 2015. V. 19. pp. 130–133. doi: 10.1016/j.fsigen.2015.07.006.

38. Qiu Y. Gift-Exchange in Diplomatic Practices during the Early Mongol Period // Eurasian Studies. 2019. V. 17(2). pp. 202–227. doi: https://doi.org/10.1163/24685623-12340073.

39. Reconstructing genetic history of Siberian and Northeastern European populations / Wong E., Khrunin A., Nichols L. [et al.] // Genome Res. 2015. V. 27. № 1. pp. 1–14. doi: 10.1101/gr.202945.115.

40. Slatkin M. A measure of population subdivision based on microsatellite allele frequencies // Genetics. 1995. 139(1). pp. 457–462. doi: 10.1093/genetics/139.1.457.

41. The dichotomy structure of Y chromosome Haplogroup N / Hu K., Yan S., Liu K. [et al.] // 2015. arXiv:1504.06463 [q-bio.PE].

42. The effective mutation rate at Y chromosome short tandem repeats, with application to human population-divergence time / Zhivotovsky L.A., Underhill P.A., Cinnioglu C. [et al.] // Am. J. Hum. Genet. 2004. № 1. pp. 50–61. doi: 10.1086/380911.

43. The genetic legacy of legendary and historical Siberian chieftains / Zvěniĝorovsky V., Duchesne S., Romanova L. [et al.] // Communication Biology. 2020. V. 3(1):581. doi: 10.1038/s42003-020-01307-3.

44. The genetic origin of Huns, Avars, and conquering Hungarians / Maróti Z., Neparáczi E., Schützt O. [et al.] // Curr. Biol. 2022. V. 32(13). pp. 2858–2870.e7. doi: 10.1016/j.cub.2022.04.093.

45. The genetics of kinship in remote human groups / Zvěniĝorovsky V., Crubézy E., Gibert M. [et al.] // Forensic Sci. Int. Genet. 2016. V. 25. pp. 52–62. doi: 10.1016/j.fsigen.2016.07.018.

46. The population history of northeastern Siberia since the Pleistocene / Sikora M., Pitulko V., Sousa V. [et al.] // Nature. 2019. V. 570(7760). pp. 182–188. doi: 10.1038/s41586-019-1279-z.

47. YFull MTre, 2023. https://www.yfull.com/mtree/

48. YFull YTree v11.04.00. 2023. https://www.yfull.com/tree/

49. Y-STR loci diversity in native Alaskan populations / Davis C., Ge J., Chidambaram A. [et al.] // Int. J. Legal Med. 2011. V. 125. № 4. pp. 559–563. doi: 10.1007/s00414-011-0568-3.

## Приложение

**Вклад ковариации в погрешность оценки TMRCA методом ASD.** Предполагается, что STR мутации происходят случайным образом по распределению Пуассона. Для простоты рассмотрим случай одномаркерных гаплотипов, т.е. один STR locus. В модели одношаговых STR мутаций (SMM, stepwise mutational model) вклад ковариации в общую дисперсию оценки TMRCA методом средней квадратичной дистанции (ASD) описывается формулой:

$$D_{cov} = \mu \bar{t} + 2\mu^2 \bar{t}^2, \quad (1)$$

где  $\mu$  – константа интенсивности мутаций («скорость мутаций»);  $\bar{t}$  – средний возраст общих ветвей для всех пар изучаемой выборки STR гаплотипов, т.е. средний временной интервал от ближайшего общего предка всей выборки до общего предка наугад выбранной пары гаплотипов;  $\bar{t}^2$  – средний квадрат

возраста общих ветвей для всех пар изучаемой выборки STR гаплотипов.

Как правило, величина  $\bar{t}$  существенно меньше оцениваемого возраста ближайшего общего предка  $T$ , а квадратичным членом в формуле (1) можно пренебречь. Для этого случая

$$D_{cov} \cong \mu \bar{t} = \frac{2\mu}{N(N-1)} \sum_i \sum_{i < j} (T - T(i, j)), \quad (2)$$

где  $T(i, j)$  – возраст предка пары гаплотипов  $i$  и  $j$ ,  $N$  – количество образцов в выборке. Суммирование производится по всем парам гаплотипов, всего их  $N(N-1)/2$ .

Введем обозначение для среднего возраста общего предка наугад выбранной пары выборки STR гаплотипов:

$$T^* = \frac{2}{N(N-1)} \sum_i \sum_{i < j} T(i, j). \quad (3)$$

Оценка возраста пары гаплотипов для метода ASD [24, 40]:

$$T_{ij} = \frac{(A(i) - A(j))^2}{2\mu}, \quad (4)$$

где  $A(i)$ ,  $A(j)$  – значения аллелей STR гаплотипов  $i$  и  $j$  соответственно. Тогда

$$T^* = \frac{1}{\mu N(N-1)} \sum_i \sum_{i < j} (A(i) - A(j))^2 = \frac{1}{\mu N(N-1)} \sum_i \sum_{i < j} [(A(i) - \bar{A}) - (A(j) - \bar{A})]^2,$$

где  $\bar{A} = \frac{1}{N} \sum_i A(i)$  – среднее значение STR аллеля по выборке. С учетом его свойств

$$T^* = \frac{1}{\mu N} \sum_i (A(i) - \bar{A})^2. \quad (5)$$

Подставляя полученное выражение в формулу (2), окончательно получаем:

$$D_{cov} = \mu(T - T^*) = \frac{1}{N} \sum_i (A(i) - A(0))^2 - \frac{1}{N} \sum_i (A(i) - \bar{A})^2, \quad (6)$$

где  $A(0)$  – предковый аллель.

Общая относительная погрешность оценки TMRCA методом ASD рассчитывается по формуле:

$$\frac{\sigma}{\mu T} = \sqrt{\frac{1+2\mu T}{N\mu T} + \frac{T-T^*}{\mu T^2}}. \quad (7)$$

## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

DOI 10.25789/УМЖ.2024.86.22

УДК 616.155.342

У.В. Семенова, А.И. Борисов, Т.Н. Александрова,  
И.И. Мулина, В.Н. Ядрихинская**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ  
СИНДРОМА СВИТА У ПАЦИЕНТКИ С МИЕ-  
ЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

В статье представлено описание клинического случая синдрома Свита, ассоциированного с применением гипометилирующих агентов в терапии миелодиспластического синдрома. Рецидивирующее течение синдрома Свита, неэффективность поддерживающих доз преднизолона потребовали пересмотра тактики терапии миелодиспластического синдрома с отменой гипометилирующих агентов.

Терапевтическая тактика пациентов с редким заболеванием, синдромом Свита, должна подбираться индивидуально с учетом формы заболевания и сопутствующей патологии.

**Ключевые слова:** миелодиспластический синдром, кожный васкулит, синдром Свита, острый нейтрофильный дерматоз.

The article demonstrates a clinical case of Sweet's syndrome associated with hypomethylating agents in patient with myelodysplastic syndrome. The recurrent course of Sweet's syndrome and the ineffectiveness of maintenance doses of prednisolone required a revision of the treatment tactics for myelodysplastic syndrome with the abolition of hypomethylating agents.

Therapeutic tactics for patients with a rare disease, Sweet's syndrome, should be selected individually, taking into account the form of the disease and concomitant pathology.

**Keywords:** Myelodysplastic syndrome, skin vasculitis, Sweet's syndrome, acute neutrophilic dermatosis.

**Введение.** Миелодиспластические синдромы (МДС) представляют собой гетерогенную группу клональных заболеваний системы крови, характеризующихся цитопенией, признаками дисмиелопоэза и высоким риском трансформации в острый миелоидный лейкоз. Клинические проявления МДС неспецифичны и наиболее часто обусловлены количественными и качественными изменениями системы кроветворения (цитопенический синдром, инфекционные осложнения). В 10% случаев МДС манифестирует аутоиммунными и воспалительными проявлениями, среди которых чаще всего встречаются анемии, тромбоцитопении, реже полисерозиты, артриты и кожные васкулиты [2]. В то же время результаты ранее проведенных исследований доказали достоверно более высокий риск развития МДС и острого миелоидного лейкоза у лиц с аутоиммунными заболеваниями [6].

В работе Montoro J. et al. было показано, что аутоиммунные нарушения, выявляемые у 48% больных МДС, статистически значимо ухудшают общую

выживаемость (69% по сравнению с 88% у больных без аутоиммунных заболеваний), а также повышают частоту развития инфекционных осложнений и показатели летальности (71,0% по сравнению с 47,2%,  $p = 0,0056$ ) [3, 4].

У части пациентов с МДС аутоиммунный процесс манифестирует кожным васкулитом, распространенность которого варьирует от 5 до 60%, по данным различных исследовательских групп [3, 13]. При этом наиболее часто наблюдается поражение мелких сосудов (лейкоцитокластический васкулит), что является серьезной клинической проблемой, усложняющей диагностику патологического состояния и проведение программного лечения МДС. Гистологически данный вид васкулита характеризуется воспалением мелких сосудов, в которых воспалительный инфильтрат представлен нейтрофилами. К одним из редких форм кожного васкулита, ассоциированного с нейтрофилезом, относится синдром Свита, характеризующийся рецидивирующим течением, болезненными ярко-красными папулами и воспалительными бляшками, лихорадкой и нейтрофильным лейкоцитозом [8].

По данным современной литературы, у 10% пациентов с МДС и острым миелоидным лейкозом описано развитие синдрома Свита. Потенциальным триггером развития дерматоза может являться как само заболевание, так и проводимая противоопухолевая тера-

пия. К настоящему времени опубликован ряд клинических наблюдений, доказывающих взаимосвязь между дебютом синдрома Свита и гипометилирующим агентом 5-азациитидином [5, 10, 11, 14]. Опыт данных научных групп продемонстрировал эффективность иммуносупрессивной терапии в купировании клинической картины нейтрофильного дерматоза, однако длительное применение глюкокортикостероидов у больных гемобластомами сопряжено с увеличением риска инфекционных осложнений, что объясняет актуальность данной проблемы [10].

**Цель исследования:** описать клиническое наблюдение синдрома Свита, развившегося на фоне терапии гипометилирующими агентами у пациентки с миелодиспластическим синдромом.

**Клиническое наблюдение.** Пациентка Н., 51 год, впервые обратилась к гематологу в июле 2022 г. с жалобами, характерными для анемического синдрома, – общая слабость, головокружение, быстрая утомляемость, одышка при минимальной физической нагрузке. При обследовании в гемограмме выявлена трехростковая цитопения (эритроциты  $2,48 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 82 г/л, лейкоциты  $2,02 \times 10^9/л$ , тромбоциты  $104 \times 10^9/л$ ). При цитологическом исследовании костного мозга на фоне гиперклеточного пунктата выявлено увеличение числа бластных клеток до 11,5% и характерные для МДС призна-

Мединститут СВФУ им. М.К. Аммосова:  
**СЕМЕНОВА Уйгулаана Васильевна** – студентка, seelgu@bk.ru, **БОРИСОВ Алексей Иннокентьевич** – студент, **ЯДРИХИНСКАЯ Вера Николаевна** – к.м.н., доцент;  
РБ№1-Национальный центр медицины:  
**АЛЕКСАНДРОВА Туйара Никоновна** – врач-гематолог, **МУЛИНА Инна Ивановна** – зав. отделением.

ки дисгрануло-, эритро-, мегакариоцитопоза. Иммунофенотипическое исследование подтвердило миелоидную линейность бластных клеток (6%) с экспрессией CD13, CD33, CD177+, линейно неспецифических маркеров HLD-DR4+, CD38+, CD34+. По результатам трепанобиопсии костного мозга выявлена гистологическая картина гиперклеточного костного мозга с признаками гиперплазии и дисплазии гранулоцитопоза с МДС с избытком бластов – 2. Таким образом, был верифицирован диагноз: МДС, рефрактерная анемия с избытком бластов – 2, группа высокого риска по IPSS (5.5).

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по лечению больных МДС, с 06.09.2022 по 03.10.2022 проведен первый курс химиотерапии малыми дозами цитарабина. Посткурсовой период был без осложнений, в контрольном пункциате костного мозга отмечена редукция количества бластных клеток до 4,6%.

Далее пациентка была переведена на терапию гипометилирующим агентом 5-азациитидин 75мг/м<sup>2</sup> в 1-7-е дни. Первый курс в стандартных дозировках проведен с 02.11.2022 по 08.11.2022, осложнился длительным миелотоксическим агранулоцитозом с инфекционными осложнениями, фебрильной лихорадкой, а также развитием обширного язвенно-некротического поражения кожи нижних конечностей. Так, 01.12.2022 на 23-й день перерыва после терапии азациитидином отмечено появление участка болезненного уплотнения кожи на правой голени, сопровождающегося повышением уровня нейтрофилов (рис. 1, а, рис. 2). Ультразвуковое исследование (УЗИ) выявило в нижней трети голени по внутренней поверхности локальное утолщение мышечной ткани до 1,9 см. С учетом наличия фебрильной лихорадки в постцитостатическом

периоде проводилась антибактериальная и противогрибковая терапия. В динамике отмечается увеличение объема поражения нижних конечностей с некрозом кожи и прилежащих тканей, усилением болевого синдрома, не купируемого приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. С 05.12.2022 отмечено усиление болевого синдрома в правой нижней конечности, увеличение размеров уплотнения. Проводилась дифференциальная диагностика между рожистым воспалением, мукормикозом кожи, тромбозом вен нижней конечности с учетом данных инструментальных исследований, свидетельствующих об инфильтрация мягких тканей, эхопризнаках умеренного флебита основного ствола большой подкожной вены на уровне нижней трети голени правой конечности. Неоднократные микробиологические исследования участка пораженной кожи не выявили патологического роста. По результатам гистологического исследования дважды получены некротические массы, что не позволило верифицировать диагноз. Проводилась местная терапия – гепариновая мазь, компрессионное бинтование нижних конечностей и венотонизирующая терапия.

13.12.2022 в тяжелом состоянии с затяжной фебрильной лихорадкой, прогрессирующим некротическим поражением правой нижней конечности (рис. 1, б) переведена в отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ) хирургического стационара, где впервые выставлен клинический диагноз: кожный васкулит в стадии неполной медикаментозной ремиссии. С учетом отсутствия эффекта от массивной антибактериальной, противогрибковой терапии, наиболее вероятным представлялся иммуновоспалительный характер кожных изменений. В связи с этим начата

пульс-терапия метилпреднизолоном, сеансы дискретного плазмафереза с достижением быстрого клинического ответа в виде стойкой нормализации температуры тела. Проведена хирургическая санация раны с некрэктомией в пределах пораженного участка кожи (рис. 1, в).

Учитывая развитие жизнеугрожающих осложнений, от проведения химиотерапии было решено воздержаться, однако в марте 2023 г. отмечено прогрессирование основного заболевания с ростом количества бластов в пункциате костного мозга до 7,4% и увеличение потребности в гемотрансфузиях, что являлось показанием для возобновления специфической терапии. 2-й курс терапии 5-азациитидином осложнился появлением аналогичных пустулезных образований в паховой области и средней трети правого предплечья с фебрильной лихорадкой, которые регрессировали после назначения преднизолона в дозе 90 мг/сут. В дальнейшем проведено еще 2 курса терапии 5-азациитидином на фоне поддерживающих доз преднизолона 15-30 мг/сут. Учитывая рецидивирующее течение дерматоза с остроманифестирующей лихорадкой, нейтрофилезом (рис. 2), терапевтический эффект иммуносупрессивной терапии преднизолоном, у пациентки заподозрен синдром Свита, или острый фебрильный нейтрофильный дерматоз. Данный диагноз подтверждался анамнезом заболевания (появление высыпаний после курса химиотерапии, выраженный терапевтический эффект от глюкокортикостероидов, плазмафереза, отсутствие эффекта от лечения антибиотиками, противогрибковыми препаратами); клинической картиной (наличие сливающихся бляшек багрово-красного цвета, образующих язвенно-некротические дефекты); лабораторными данными (повышение уровня

а

б

в



Рис. 1. Динамика кожных высыпаний у пациентки (декабрь 2022 – февраль 2023 гг.)



нейтрофилов на фоне появления бляшек, прогрессирующая анемия и тромбоцитопения в клиническом анализе крови).

С июля 2023 г., с учетом рецидивирующего язвенно-некротического поражения кожи, связанного с введением азациитидина, пациентка переведена на терапию препаратом децитабин 20 мг/м<sup>2</sup> в 1-5-е дни. Однако посткурсовой период также осложнился длительной фебрильной лихорадкой, появлением язвенных образований на тыльной поверхности обеих кистей с выраженным болевым синдромом, требующим обезболивания опиоидными анальгетиками. Проведена патогенетическая терапия преднизолоном 90 мг/сут, комбинированная противомикробная терапия, сеансы дискретного плазмафереза с улучшением. Несмотря на купирование жизнеугрожающего состояния, от проведения специфической терапии в дальнейшем решено воздержаться. Рекомендована гемотрансфузионная, симптоматическая терапия. В настоящее время состояние больной удовлетворительное, продолжается динамическое наблюдение.

**Обсуждение.** Представленный клинический случай демонстрирует сложность ведения пациентов с конкурирующим течением редкого заболевания синдрома Свита и МДС. Во-первых, проведение программно лечебного гемобластозов требует строгого соблюдения доз и интервала введения химиопрепаратов. Развитие жизнеугрожающих осложнений, потребовавших, в том числе, интенсивной терапии в условиях ОАРИТ у данной пациентки привело к длительным перерывам между курсами, что может оказать неблагоприятное влияние на прогноз заболевания из группы высокого риска. Во-вторых, верификация точного диагноза у данной когорты пациентов нередко сопряжена с трудностями в связи с атипичным течением заболевания на фоне вторичного иммунодефицита и персистирующей тромбоцитопенией, лимитирующей проведение хирургических вмешательств и биопсии пораженного очага.

У данной пациентки волнообразное течение дерматоза, четко связанное с проведением химиотерапии и характеризующееся появлением болезненных эритематозных псевдовезикулярных бляшек, лихорадкой и нейтрофилией, позволило выставить диагноз синдрома Свита, который относится к воспалительным дерматозам. Распространенность заболевания составляет 1-9 случаев на 1 млн населения. В



Рис. 2. Динамика уровня нейтрофилов

Российской Федерации представлены единичные описания больных [1]. Согласно литературным данным, заболевание чаще встречается у женщин в возрасте от 30 до 60 лет. В зависимости от причины развития данного синдрома выделяют три клинические формы: классическую, онкологическую и лекарственную. Учитывая манифестацию острого фебрильного нейтрофильного дерматоза после проведения курсов гипометилирующими препаратами (5-азациитидин и децитабин), описанный случай наиболее соответствует лекарственной форме заболевания. Описано, что наиболее часто лекарственная форма ассоциируется с введением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), что также имело место в описанном клиническом наблюдении. Кроме того, некоторые иммуносупрессивные агенты, например азатиоприн, также описаны в качестве триггеров развития синдрома Свита, в основе которого лежит реакция гиперчувствительности IV типа, манифестирующая в течение 1-4 недель приема иммуносупрессивного препарата [8, 9].

Наиболее вероятной теорией патогенеза, объясняющей связь синдрома

Свита со злокачественными новообразованиями, является гиперпродукция провоспалительных цитокинов и ростовых факторов (G-CSF и GM-CSF). Избыточная продукция G-CSF стимулирует пролиферацию клеток гранулоцитарного ростка, что приводит к развитию характерного повышения уровня нейтрофилов [8]. В случае наличия инициальной нейтропении, обусловленной депрессией кроветворения, дифференциальный диагноз данного патологического состояния может быть сложным. Тем не менее на рис. 2 видно резкое повышение уровня нейтрофилов в 3 раза, сопровождающееся появлением характерных кожных элементов и лихорадки. Следует отметить, что, согласно литературным данным, лейкоцитоз не всегда наблюдается. Особенно у больных синдромом Свита паранеопластического генеза, вместо этого могут отмечаться анемия, тромбоцитопения, нейтропения [8].

Для 5-азациитидина характерны иммунорегуляторные свойства, которые обусловлены его способностью подавлять секрецию провоспалительных цитокинов и повышать количество CD4+CD25+/*forkhead-box-p3*+

#### Диагностические критерии классической формы синдрома Свита

Критерии диагностики	Большие критерии	Малые критерии
	Внезапное появление болезненных эритематозных узелков или бляшек	Лихорадка 38°C и более
		Ассоциация с гематологическим или висцеральным злокачественным новообразованием, воспалительным заболеванием или беременностью, или предшествующая инфекция верхних дыхательных путей.
	Гистологические признаки плотного нейтрофильного инфильтрата без признаков лейкоцитоэластического васкулита	Выраженный ответ на лечение кортикостероидами.
Отклонения в лабораторных тестах (3 из 4): СОЭ > 20 мм/ч, высокий уровень СРБ, лейкоциты > 8000, нейтрофилы > 70%		



T-регуляторных клеток. В ряде клинических наблюдений описано, что противовоспалительные свойства 5-азацитина позволяют в некоторых случаях купировать нейтрофильный дерматоз, однако в единичных случаях развитие синдрома Свита у больных МДС может являться нежелательным явлением терапии 5-азацитидином [5, 7, 10].

Особенностью дерматологических проявлений синдрома Свита является их появление на месте повреждения кожных покровов: микротравмы, в том числе места инъекции лекарственных препаратов, биопсий, зоны проведения лучевой терапии, укусы насекомых [1, 5]. Так, один из эпизодов появления кожных бляшек в данном клиническом случае был опосредован многократными попытками венопункции.

В настоящее время диагноз синдром Свита верифицируется на основании диагностических критериев, предложенных S.Su и C. Liu в 1986 г., модифицированных позднее в 1994 г. P. van den Driesch (таблица) [12].

В данном клиническом случае у пациентки имелись 1 большой и 4 малых критерия, а биопсия кожных элементов не представлялась возможной в связи с высоким риском прогрессирования язвенно-некротического поражения и развития геморрагических осложнений на фоне критической тромбоцитопении. На наш взгляд, имеющихся данных было достаточно для верификации этого редкого клинического состояния и изменения тактики ведения пациентки.

**Заключение.** Описание клинических наблюдений редких заболеваний необходимо для повышения осведомленности врачей различных специальностей, расширения круга дифференциальной диагностики патологических состояний со схожей клинической картиной. Терапевтическая тактика пациентов с редким заболеванием - синдромом Свита, должна подбираться индивидуально с учетом формы заболевания, сопутствующей и конкурирующей патологии.

### Литература

1. Идиопатическая форма синдрома Свита / О.Ю. Олисова [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2016. Т. 19, №1. С. 27-31. doi: 10.18821/1560-9588-2016-19-1-27-31  
The idiopathic form of Sweet's syndrome / O.Yu. Olishova [et al.]. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2016; 19(1): 27-31. doi: 10.18821/1560-9588-2016-19-1-27-31
2. Клинические рекомендации. Миелодиспластический синдром / Национальное гематологическое общество. М., 2020. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/141/>. Дата обращения: 16.01.2024  
Clinical guidelines. Myelodysplastic syndrome / National hematology society. M., 2020. <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/141/>. Assess date: 16.01.2024
3. Autoimmune disorders are common in myelodysplastic syndrome patients and confer an adverse impact on outcomes / J. Montoro [et al.] // Ann Hematol. 2018. Vol. 97, No. 8. P.1349-1356. doi: 10.1007/s00277-018-3302-0.
4. Barcellini W, Giannotta JA, Fattizzo B. Autoimmune Complications in Hematologic Neoplasms // Cancers (Basel). 2021. Vol. 13, №7. P.1532. doi: 10.3390/cancers13071532
5. Berry WA, Kelly R. A case of polycyclic Sweet's syndrome arising from azacitidine injection sites in myelodysplasia. Ann Hematol. 2020 Jan;99(1):201-202. doi: 10.1007/s00277-019-03873-x.

tion sites in myelodysplasia. Ann Hematol. 2020 Jan;99(1):201-202. doi: 10.1007/s00277-019-03873-x.

6. Chronic immune stimulation might act as a trigger for the development of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes / S. Y. Kristinsson [et al.] // 2011. Vol. 29, No. 21. P. 2897-2903. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.8540

7. Complete remission of Sweet's syndrome after azacitidine treatment for concomitant myelodysplastic syndrome / S. Martinelli [et al.] // Int J Hematol. – 2014. Vol. 99, No. 5. P. 663-7. doi: 10.1007/s12185-014-1527-9.

8. New Practical Aspects of Sweet Syndrome / T.P. Joshi, S.K. Friske, D.A. Hsiou [et al.] // Am J Clin Dermatol. 2022. Vol. 23. No 3. P. 301-318. doi: 10.1007/s40257-022-00673-4

9. Paraneoplastic Dermatoses: A Brief General Review and an Extensive Analysis of Paraneoplastic Pemphigus and Paraneoplastic Dermatomyositis / D. Didona [et al.] // Int J Mol Sci. 2020. Vol. 21, No. 6. P. 2178. doi: 10.3390/ijms21062178

10. Response of autoimmune and inflammatory disorders in myelodysplastic syndromes to 5-azacytidine: report of two cases and literature review/ D.Y. Wu, J. Wang, R. Zhang [et al.] // Ann Palliat Med. 2021. Vol. 10, No. 8. P. 9276-9280. doi: 10.21037/apm-21-1416.

11. Sweet Syndrome Associated with Myelodysplastic Syndrome-A Review of a Multidisciplinary Approach / C.R. Ferea, S.N. Mihai, G. Balan [et al.] // Life (Basel). 2023. Vol. 13, No. 3. P. 809. DOI: 10.3390/life13030809

12. Sweet syndrome: long-term follow-up of 138 patients / *Clinical and Experimental Dermatology* / J. Marcoval, C. Martín-Callizo, F. Valentí-Medina [et al.] // 2016. Vol. 41, No. 7. P. 741-746. doi: 10.1111/ced.12899.

13. Vasculitis in Myelodysplastic Syndrome and Chronic Myelomonocytic Leukemia: A Report of Two Cases / J. Jacobse, Y. W. J. Sijpkens, J.W. van 't Wout [et al.] // J Hematol. 2018. Vol. 7. No. 4. P. 158-162. doi: 10.14740/jh461w

14. Vashisht P, Goyal A, Hearth Holmes MP. Sweet Syndrome. 2022 Sep 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 28613704.

П.И. Голикова, Г.Д. Москвитин, А.Л. Сухомясова,  
Е.Е. Гуринова, И.А. Николаева, Р.Н. Иванова,  
В.М. Софронова, Н.Р. Максимова

## ВРОЖДЕННАЯ МИОДИСТРОФИЯ УЛЬРИХА: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

DOI 10.25789/YMJ.2024.86.23

УДК 616.8-056.7

Целью сообщения было представить собственное наблюдение клинических случаев с врожденной миодистрофией Ульриха (ВМД) в двух неродственных якутских семьях.

Причиной заболевания в первой семье явились две мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии: с.1561C>T и с.2329T>C в гене COL6A2, во второй семье мутация с.2329T>C в гене COL6A2 в гомозиготном состоянии.

Несмотря на редкость заболевания, врачам неврологам и генетикам при выявлении симптомов миопатии, задержки моторного развития, наличия гиперподвижности в дистальных отделах суставов, контрастирующей с ретракциями проксимальных и аксиальных суставов, необходимо иметь настороженность на ВМД Ульриха. Методы секвенирования следующего поколения облегчают диагностику заболевания.

**Ключевые слова:** врожденная мышечная дистрофия, болезнь Ульриха, COL6A2, якутская семья, клинический случай.

The purpose of the report was to present our own observation of clinical cases with Ullrich congenital muscular dystrophy in two unrelated Yakut families.

The cause of the disease in the first family was two mutations in a compound heterozygous state: c.1561C>T and c.2329T>C in the COL6A2 gene; in the second family, the c.2329T>C mutation in the COL6A2 gene in a homozygous state.

Despite the rarity of the disease, neurologists and geneticists, when identifying symptoms of myopathy, delayed motor development, and the presence of hypermobility in the distal joints, contrasting with retractions of the proximal and axial joints, must be alert to Ullrich CMD. Next-generation sequencing techniques make it easier to diagnose the disease.

**Keywords:** congenital muscular dystrophy, Ullrich's disease, COL6A2, Yakut family, clinical case.

**Введение.** Врожденная миодистрофия Ульриха (ВМД Ульриха, OMIM #254090) представляет собой самую тяжелую форму коллагенопатии скелетной мускулатуры, связанной с тремя генами (COL6A1, COL6A2, COL6A3) [1]. Впервые описана Ullrich в 1930 г. и сопряжена с дефицитом коллагена VI типа [1, 9]. Коллаген VI типа - белковый гетеротример экстрацеллюлярного матрикса, обязательный для функционирования скелетных мышц и кожи, присутствующий в строении внутренних органов, а также образующий микрофибриллярную сеть, тесно связанную с

базальной мембраной в большинстве тканей организма [3, 5, 16]. Он состоит из трех пептидных цепей, каждая из которых кодируется отдельным геном: COL6A1, COL6A2 (локус 21q22.3) и COL6A3 (локус 2q37). Мутации этих трех генов приводят к развитию миопатий - от более тяжелой формы ВМД Ульриха у детей до более мягкой формы ВМД Бетлема у взрослых (OMIM 158810) [2, 6, 13]. Распространенность ВМД Ульриха составляет 0,13, ВМД Бетлема - 0,5 на 100000 населения [14]. В России есть единичные описания клинических случаев [2]. Классическая клиническая картина включает мышечную гипотонию и слабость, выраженную гиперподвижность в дистальных отделах суставов, контрастирующую с ретракциями проксимальных и аксиальных суставов [10, 11, 12].

**Материалы и методы исследования.** В Медико-генетическом центре Республиканской больницы №1-Национальном центре медицины им. М.Е. Николаева (г. Якутск) наблюдались трое больных из двух неродственных якутских семей с недифференцированной формой врожденной мышечной дистрофии. Для диагностики этих случаев проводились клинико-генеалогическое обследование, электронной-

ромиография (прибор «Нейрософт», г. Иваново), молекулярно-генетическое исследование с использованием метода массового параллельного секвенирования (МПС) в медико-генетическом центре «Генотек» (г. Москва). Валидация результатов проведена методом прямого секвенирования по Сэнгеру на автоматическом секвенаторе ABI 3500 (USA) в научно-исследовательской лаборатории «Молекулярная медицина и генетика человека» Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Последовательность праймеров приведена в табл. 1.

Исследование одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике СВФУ им. М.К. Аммосова (протокол №22 от 26.02.2020 г.), проведено без нарушений этических и юридических норм. Всеми участниками исследования было подписано информированное добровольное согласие.

### Результаты и обсуждение.

**Семья 1.** Ребенок С., 2009 г.р., мальчик, якут. Единственный ребенок. Родители отрицают кровнородственный брак. Первый случай в семье.

Из анамнеза: ребенок от первой нормально протекавшей беременности, срочных родов. Закричал сразу,

НИЛ «Молекулярная медицина и генетика человека» МИ СВФУ им. М.К. Аммосова: ГОЛИКОВА Полина Иннокентьевна – к.м.н., с.н.с., Golikova2906@gmail.com, МОСКВИТИН Гаврил Дмитриевич – м.н.с., СУХОМЯСОВА Айтилина Лукична – к.м.н., в.н.с., ИВАНОВА Роза Николаевна – м.н.с., СОФРОНОВА Виктория Максимовна – н.с., МАКСИМОВА Надежда Романовна – д.м.н., гл.н.с.; Медико-генетический центр РБ №1-НЦМ: СУХОМЯСОВА Айтилина Лукична – к.м.н., зав., ГУРИНОВА Елизавета Егоровна – врач-генетик, НИКОЛАЕВА Ирина Аверьевна – врач-генетик, ИВАНОВА Роза Николаевна – врач-генетик.

Таблица 1

Последовательность праймеров для валидации мутаций в гене *COL6A2* методом прямого секвенирования по Сэнгеру

Мутация	Прямой (5' → 3')	Обратный (5' → 3')
c.2329T>C (p.Cys777Arg)	GCG-GTG-GTC-ATC-ACG-GAC	ATC-CTG-GGC-TGC-ACA-TTC-ATC
c.1561C>T (p.Arg521Ter)	CTC-TGC-TCA-CAG-CCA-GAAC	GAC-CTA-TCC-TTC-ACT-GAG-TC

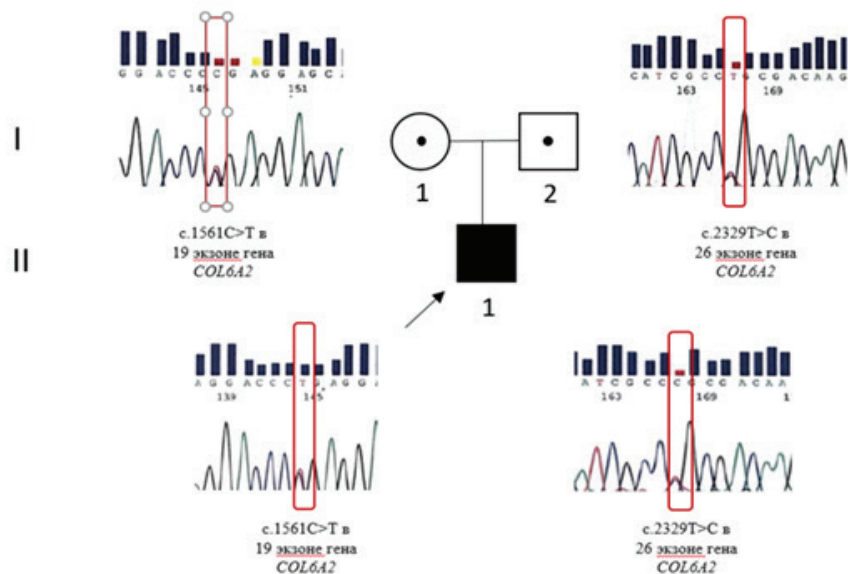
масса тела при рождении 2900 г, рост 52 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Наблюдалась затаенная физиологическая желтуха. Психомоторное развитие с отставанием: голову начал держать с 6 мес., сидеть с 8-9 мес., фразовая речь с 2 лет, интеллект по возрасту, начал ходить с 2 лет, часто падал, с 3 лет перестал самостоятельно ходить. С 6 мес. ежегодно проходил обследование и лечение в психоневрологическом отделении и реабилитационном центре с подозрением на нервно-мышечное заболевание ввиду наличия признаков миодистрофии. В 2012 г. ребенок в возрасте 3 лет направлен в Медико-генетический центр РБ№1-НЦМ для уточнения диагноза. На момент осмотра у ребенка выраженная мышечная слабость, дефицит веса, походка миопатическая по типу «утиной». Не может бегать, прыгать. Голову держит удовлетворительно в положении сидя, из положения лежа голову поднять не может. Сидит устойчиво, встает с поддержкой. Форма головы гидроцефальная, высокий лоб, выраженный сосудистый рисунок на лбу. Была проведена лабораторно-инструментальная диагностика. Общие и биохимические анализы крови были без отклонений. Уровень креатининфосфокиназы в норме. При молекулярно-генетическом исследовании делеции 7 и 8 экзонов гена *SMN1* не обнаружено. В марте 2014 г. (5 лет) пациент был госпитализирован во второе отделение психоневрологии НИКИ педиатрии и детской хирургии (г. Москва) с целью уточнения диагноза. Результаты проведенных лабораторно-инструментальных исследований: общий и биохимический анализ крови без изменений. По данным электрокардиографии (ЭКГ) фиксировалась миграция суправентрикулярного водителя ритма на фоне незначительной тахикардии, умеренной аритмии, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, повышение электрической активности правого желудочка, нарушение процесса реполяризации в миокарде задней стенки левого желудочка. Была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) мышц: выраженное диффузное

поражение мышц бедра с наличием эффекта «полос тигра» в передней группе; выраженное диффузное поражение мышц голени с наибольшей заинтересованностью задней группы. Заключение МРТ: МРТ-картина может соответствовать коллагенопатии. На основании клинико-анамнестических, инструментальных исследований пациенту был поставлен клинический диагноз врожденная мышечная дистрофия, коллагенопатия. В 2017 г. (8 лет) при осмотре больного выявлялись: генерализованная мышечная слабость, гипотрофия всех мышц, контрактура локтевых, коленных, голеностопных суставов, контрастирующая с дистальной гипермобильностью, со стороны кожных покровов отмечался гиперкератоз. Проведено полноэкзомное секвенирование: в гене *COL6A2* на хромосоме 21 выявлены две ранее известные мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии: c.1561C>T (p.Arg521Ter) в 19-м экзоне (rs773686174) и c.2329T>C (p.Cys777Arg) в 26-м экзоне (rs267606747) [7, 8]. Валидация

результатов экзомного секвенирования подтвердила наличие мутации у пробанда, у мамы выявлена мутация c.1561C>T в 19-м экзоне гена *COL6A2* в гетерозиготном состоянии; у отца мутация c.2329T>C в 26-м экзоне гена *COL6A2* также в гетерозиготном состоянии (рис. 1). Таким образом, на основании клинико-анамнестических данных и молекулярно-генетического анализа пациенту был выставлен окончательный диагноз врожденная миодистрофия Ульриха (OMIM #254090).

**Семья 2.** Пробанд Э., 2007 г.р., девочка, якутской этнической группы. В Медико-генетическом центре РБ №1-НЦМ наблюдалась с раннего возраста по поводу синдрома вялого ребенка (рис. 2).

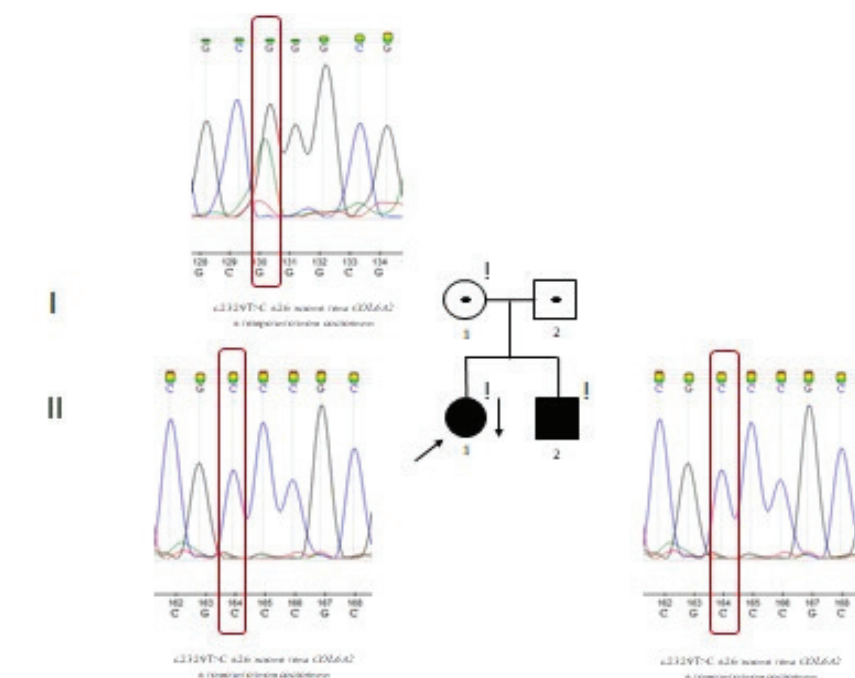
Ребенок от первой беременности, протекавшей во второй половине на фоне обострения хронического пиелонефрита. Масса тела при рождении 2880 г, рост 50 см. Закричала сразу. Психомоторное развитие с отставанием. В 7-месячном возрасте консультирована врачом-генетиком по поводу



**Рис. 1.** Фрагмент родословной семьи 1 с результатами секвенирования по Сэнгеру. I-1 мать пробанда: здоровая, гетерозиготный носитель мутации c.1561C>T в 19-м экзоне гена *COL6A2*; I-2 отец пробанда: здоровый, гетерозиготный носитель мутации c.2329T>C в 26-м экзоне гена *COL6A2*; II-1 пробанд (отмечен стрелкой): больной ВМД Ульриха, найдено две мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии: c.1561C>T в 19-м экзоне и c.2329T>C в 26-м экзоне гена *COL6A2*



синдрома вялого ребенка. Проведена прямая ДНК-диагностика спинальной амиотрофии Верднига-Гоффмана: делеции 7-го и 8-го экзонов гена *SMN1* не обнаружено. Повторная консультация в возрасте 1 года 10 мес., были жалобы на слюнотечение, слабость. В возрасте 4 лет при обследовании в психоневрологическом отделении выявлены повышенные результаты лактатдегидрогеназы и креатининфосфокиназы (ЛДГ и КФК), была консультирована нейрогенетиком, выявлялись признаки миодистрофии. В динамике отмечалось прогрессирование заболевания в виде нарастания мышечной слабости, самостоятельно не сидела, не бегала, стала часто спотыкаться, падать, по лестнице самостоятельно перестала подниматься, отмечалось снижение массы тела. Игольчатая ЭМГ не проведена по техническим причинам. По данным стимуляционной электронейромиографии выявлялось снижение моторных ответов. В 2012 г. (5 лет) находилась в МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗ России (г. Москва) в отделении психоневрологии и эпилептологии №1 с диагнозом врожденная мышечная дистрофия Бетлема. Проведена МРТ мышц, при исследовании мышц бедра и голени выявлены дистрофические изменения в мышцах, характерные для коллагенопатии. По результатам биопсии мышц выявлены признаки мышечной дистрофии, в иммуногистохимическом анализе выявлено отсутствие коллагена. В 2018 г. (11 лет) девочка повторно консультирована врачом-генетиком. В возрасте 10 лет отмечается прогрессирование болезни – перестала ходить, стоять, усилился кифосколиоз, стала есть и одеваться с посторонней помощью, появилась склонность к запорам. Телосложение астеническое. Передвигается на инвалидной коляске. Кожа смуглая, «гусиная», очаговый округлый гипертрихоз на спине, келоидный рубец на месте заживления раны после биопсии мышц. Подкожная жировая клетчатка недостаточно развита. Выраженная гипотрофия всех групп мышц. Контрактура локтевых, коленных, голеностопных суставов, гипермобильность межфаланговых суставов. Лицо симметричное, микроаномалии развития не выявлены. Туловище пропорциональное, грудная клетка деформирована, плоская. Выраженный кифосколиоз, плоская спина, «крыло-видные» лопатки. В неврологическом статусе: со стороны черепно-мозговых нервов отклонений нет. Умеренный тетрапарез. Мышечный тонус в конечностях



**Рис. 2.** Родословная семьи 2. I-1 мать пробанда, здоровая, гетерозиготный носитель мутации с.2329T>C в 26-м экзоне гена *COL6A2*; I-2 отец пробанда, здоровый (не обследован), предполагается гетерозиготное носительство мутации. II-1 – пробанд (отмечен стрелкой), больная ВМД Ульриха; II-2 родной сибс пробанда, больной ВМД Ульриха

стях низкий. Гипотрофия всех мышц. Сухожильные рефлексы с конечностей низкие, D=S. Патологических и менингеальных знаков нет. Чувствительность не нарушена. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Патологических знаков нет. Контрактуры лучезапястных, голеностопных, коленных, локтевых суставов. Не ходит самостоятельно, не стоит. Речь в норме. Результаты инструментальных исследований. По данным рентгенографии грудного отдела позвоночника выявлялся правосторонний грудопоясничный кифосколиоз 2-й степени, аномалия развития пояснично-крестцового отдела позвоночника. По ЭКГ – вариант возрастной нормы. По данным спирометрии – тяжелое нарушение по рестриктивному типу. Нарушение по обструктивному типу средней тяжести. Пациентка не может провести форсированные дыхательные маневры. Ребенку была проведена молекулярно-генетическая диагностика методом МПС с использованием наборов Clinical Exome («Illumina Inc.», США). В результате секвенирования экзома была выявлена ранее известная мутация с.2329T>C (p.Cys777Arg) в 26-м экзоне гена *COL6A2* в гомозиготном состоянии (rs267606747) [8], у мамы найдена эта же мутация в гетерозиготном состоянии, отец от ДНК-диагностики отказался (рис. 2). Больная умерла

внезапно дома от дыхательных нарушений в 2018 г. в возрасте 11 лет.

Пациент П., 2011 г.р., мальчик, якут, родной сибс пробанда Э. Из анамнеза: ребенок от второй беременности, протекавшей благополучно. Роды вторые, срочные. Закричал сразу. Масса тела при рождении 4100 г, длина 56 см, Апгар 7/8 баллов. Раннее развитие с задержкой: голову держит с 3 мес., сидит с 11 мес., ходит с 1 года 3 мес. В 1 год 1 мес. появились жалобы на отсутствие самостоятельной ходьбы. Фенотип в целом схож с сестрой. Телосложение астеническое. Со стороны кожных покровов - келоидный рубец на месте заживления раны после взятия биопсии. В неврологическом статусе: со стороны черепных нервов без особенностей. Умеренный тетрапарез. Мышечный тонус в конечностях низкий. Выраженная гипотрофия всех групп мышц. Сухожильные рефлексы с конечностей низкие, D=S. Контрактуры локтевых, коленных, голеностопных суставов, гипермобильность межфаланговых суставов. Частые падения. Походка изменена, ходит на цыпочках с опорой медленно. Проведено лабораторно-инструментальное обследование. Рентгенография грудного отдела позвоночника от 2017 г. выявила незначительно выраженную кифотическую деформацию грудного отдела позвоночника. Игольчатая ЭМГ не

Семья	Пациент	Ген, мутация	Пол	Возраст начала самостоятельной ходьбы	Контрактуры	Изменения со стороны кожных покровов	Деформация позвоночника	Эхо-КТ	Уровень КФК (норма 38-174 Ед/л), ЛДГ (норма 0-247 Ед/л)
I	С.	COL6A2, с.2329Т>С и с.1561С>Т в компаунд-гетерозиготном состоянии	Муж	С 2 лет	да	Гиперкератоз	да	Врожденный порок сердца: ДМЖП	Нормальный КФК/ЛДГ нормальный
	П.	COL6A2, с.2329Т>С в гомозиготном состоянии	Муж	С 1 года 3 мес.	да	Келоидный рубец на месте заживления раны после биопсии мышц	да	Признаки кардиомиопатии	Уровень КФК нормальный, ЛДГ повышен: 253,6 Ед/л
II	Э.	COL6A2, с.2329Т>С в гомозиготном состоянии	Жен	С 1 года 2 мес.	да	«Гусиная» кожа, очаговый округлый гиперрихоз на спине, келоидный рубец на месте заживления раны после биопсии мышц	да	Недостаточность АК 1-2 ст. Уплотнение передней стенки МК. Незначительное расширение стволы ЛА. Дополнительная трабекула в полости ЛЖ.	Уровень КФК повышен: 232 Ед/л ЛДГ нормальный

Применение. ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки, АК – аортальный клапан, МК – митральный клапан, ЛА – легочная артерия, КФК – креатининфосфокиназа, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, АР – аутосомно-рецессивный тип наследования, ЛЖ – левый желудочек.

проведена по техническим причинам. Спирометрия от 2018 г.: выраженное нарушение вентиляции по смешанному типу. Причиной явилась та же мутация, что и у сестры.

В табл. 2 представлена клинико-генетическая характеристика наших пациентов с врожденной миодистрофией Ульриха.

При сравнении пробандов из двух представленных неродственных якутских семей можно отметить, что у больного из первой семьи с мутацией в компаунд-гетерозиготном состоянии мышечная слабость была выражена сильнее, начало ходьбы позднее, чем у больных из второй семьи, с двух лет; при этом уровень КФК и ЛДГ был в норме. В целом клинические проявления заболевания у наших пациентов такие же, как были описаны в литературных источниках [2, 6], и отражают поражение, связанное с дефицитом коллагена VI.

**Заключение.** Таким образом, в представленных семьях причиной заболевания явились мутации в гене COL6A2 хромосомы 21. В первой семье причиной оказались две мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии (с.1561С>Т и с.2329Т>С), а во второй семье мутация с.2329Т>С в гомозиготном состоянии. Несмотря на редкость ВМД Ульриха, врачам-неврологам и генетикам необходимо иметь настороженность по поводу данной патологии.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (проект № FSRG-2024-0001 «Геномика Арктики: диагностика, профилактика и лечение»).*

## Литература

1. Врожденные мышечные дистрофии: классификация и диагностика / Rivier F. И др. // Нервно-мышечные болезни. 2014. № 1. С. 6-20.  
Congenital muscular dystrophies: classification and diagnostic strategy / Rivier F. [et al.] // Neuromuscular Diseases. 2014. Vol. 1. P. 6-20. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2014-0-1-6-14>.
2. Овсова О.В., Михайлова Е.П. Описание клинического случая пациентки с врожденной мышечной дистрофией Ульриха // Уральский медицинский журнал. 2019. № 13 (181). С. 66-68.  
Ovsova O.V., Michaylova E.P. Clinical case of a patient with Ulrich congenital muscular dystrophy // Ural medical journal. 2019. Vol. 13 (181). P. 66-68. DOI: 10.25694/UKMJ.2019.13.19.
3. Automated genomic sequence analysis of the three collagen VI genes: applications to Ullrich congenital muscular dystrophy and Be-

blem myopathy / Lampe AK [et al.]. *J Med Genet.* 2005. Vol. 42. P. 108-120. DOI: 10.1136/img.2004.023754.

4. Bönnemann C.G. The collagen VI-related myopathies: Ullrich congenital muscular dystrophy and Bethlem myopathy // *Handb Clin Neurol.* 2011. Vol. 101. P. 81-96. DOI: 10.1016/B978-0-08-045031-5.00005-0.

5. Bushby K., Collins J., Hicks D. Collagen Type VI Myopathies // *Adv Exp Med Biol.* 2014. Vol. 802. P. 185-99. DOI: 10.1007/978-94-007-7893-1\_12.

6. Clinical features of collagen VI-related dystrophies: a large Brazilian cohort / Zanoteli E. [et al.] // *Clinical Neurology and Neurosurgery.* 2020. Vol. 192. P. 105734. DOI: 10.1016/j.clineuro.2020.105734

7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/17166/>

8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/423719/>

9. Lampe AK, Bushby KM. Collagen VI related muscle disorders // *J Med Genet.* – 2005. Vol. 42. P. 673-685. DOI: 10.1136/jmg.2002.002311.

10. Natural history of pulmonary function in collagen VI-related myopathies / Foley A.R. [et al.] // *Brain.* 2013. Vol. 136. P. 3625-3633. DOI: 10.1093/brain/awt284

11. Natural history of Ullrich congenital muscular dystrophy / Nadeau A. [et al.] *Neurology.* 2009. Vol. 73. P. 25-31. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181aae851

12. New Molecular Mechanism for Ulrich Congenital Muscular Dystrophy: A Heterozygous In-Frame Deletion in the COL6A1 / Pan T.-C. [et al.] // *Gene Causes a Severe Phenotype. Am. J. Hum. Genet.* 2003. Vol. 73. P. 355-369. DOI: 10.1086/377107

13. Overexpression of miR-29 Leads to Myopathy that Resemble Pathology of Ulrich Congenital Muscular Dystrophy / Liu C. [et al.] // *Cells.* 2019. Vol. 8. P. 459. DOI: 10.3390/cells8050459.

14. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: indepth analysis of a muscle clinic population / Norwood F.L.M. [et al.]. // *Brain.* 2009. Vol. 132(011). P. 3175-3186. DOI: 10.1093/brain/awp236

15. Ullrich Congenital Muscular Dystrophy (UCMD): Clinical and Genetic Correlations / Bozorgmehr, B. [et al.] // *Iranian journal of child neurology.* 2013. Vol. 7(3). P. 15–22.

16. Yonekawa T., Nishino I. Ulrich congenital muscular dystrophy: clinicopathological features, natural history and pathomechanism(s) // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014. Vol. 0. P. 1-8. DOI: 10.1136/jnnp-2013-307052.

М.А. Варламова, Т.К. Давыдова, А.Е. Адамова

## СПИНОЦЕРЕБЕЛЛЯРНАЯ АТАКСИЯ 1-ГО ТИПА С ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ДИСТОНИЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ИЛИ СОЧЕТАНИЕ ДВУХ ЗАБОЛЕВАНИЙ?

DOI 10.25789/YMJ.2024.86.24

УДК 616.8(571.56)

Аутосомно-доминантные спиноцеребеллярные атаксии (АД СЦА) могут проявляться большим разнообразием немозжечковых симптомов, включая двигательные расстройства. Фактически, двигательные расстройства часты во многих различных подтипах СЦА, и они могут быть присутствующим, доминирующим, или, даже, изолированным признаком заболевания. Мы приводим описание 9 случаев спиноцеребеллярной атаксии 1-го типа, в клинической картине которых присутствует цервикальная дистония с латероколлизом. Во всех случаях обнаружена мутация в гене *ATXN1*.

**Ключевые слова:** мозжечковая атаксия, двигательные расстройства, спиноцеребеллярные атаксии, цервикальная дистония.

Autosomal dominant spinocerebellar ataxias (AD SCA) can occur with a wide variety of non-cerebellar symptoms, including movement disorders. In fact, movement disorders are common in many different subtypes of SCA, and they may be present, dominant, or even an isolated feature of the disease. In this article we describe 9 clinical cases of spinocerebellar ataxia type 1, the clinical picture of which includes cervical dystonia with laterocollis. In all cases, a mutation in the *ATXN1* gene was detected.

**Keywords:** cerebellar ataxia; movement disorders; spinocerebellar ataxia; cervical dystonia.

**Введение.** Спиноцеребеллярные атаксии с аутосомно-доминантным типом наследования (АД СЦА) являются гетерогенной группой наследственных прогрессирующих нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся прогрессирующей мозжечковой атаксией, дизартрией и рядом других переменных неврологических симптомов: пирамидными или экстрапирамидными симптомами, офтальмо-

плегией, когнитивной дисфункцией и периферической невропатией. В настоящее время идентифицировано более 40 аутосомно-доминантных спиноцеребеллярных атаксий. АД СЦА относятся к заболеваниям с поздним началом, обычно после 30-40 лет, реже в детском или в пожилом возрасте [1, 2]. Исходя из того, что данные заболевания являются инвалидирующими и касаются в основном лиц трудоспособного возраста, проблема исследований АД СЦА важна в системе здравоохранения и социальной помощи [1]. Наиболее распространены 6 типов прогрессирующих АД СЦА (1-й - 3-й, 6-й, 7-й, 17-й) и дентаторубро-паллидолюисова атрофия (ДРПЛА). В Российской Федерации высокая распространенность у спиноцеребеллярной атаксии 1-го типа (СЦА1) [4].

По данным литературных исследований, основные нейродегенеративные синдромы, сопровождающиеся мышечной дистонией, с аутосомно-доминантным типом наследования – это СЦА 3-го типа (болезнь Мачадо-Джозефа), дентаторубро-паллидолюисова атрофия, болезнь Гентингтона [1, 4, 7, 8].

Болезнь Мачадо-Джозефа в современной классификации характеризуется как СЦА3. Ген, вызывающий это заболевание, расположен на 14-й хромосоме в локусе 14q24.3-q32. Основным клиническим признаком СЦА3 является прогрессирующая атаксия из-за дисфункции мозжечка и ствола головного мозга. Атаксия, однако, никогда не возникает изолированно. Многочисленные другие клинические проблемы отражают прогрессирующую дисфунк-

Якутский НЦ комплексных медицинских проблем: **ВАРЛАМОВА Марина Алексеевна** – н.с., врач-невролог Клиники ЯНЦ КМП, [varlamova.m@yandex.ru](mailto:varlamova.m@yandex.ru), **ДАВЫДОВА Татьяна Кимовна** – к.м.н., в.н.с. -руковод. лаб., **АДАМОВА Алина Евгеньевна** – м.н.с., врач-невролог Клиники ЯНЦ КМП, ботулинотерапевт.



цию ствола головного мозга, глазодвигательной системы, пирамидных и экстрапирамидных путей, нижних двигательных нейронов и периферических нервов. Возраст начала заболевания широко варьируется; сообщалось о появлении симптомов у лиц в возрасте от 5 до 70 лет. Эта вариабельность зависит от количества патологических повторов, чем чаще, множественнее повторы, тем раньше появляются клинические проявления. Дистония в руках часто является экстрапирамидным симптомом, реже встречается атетоз, паркинсонизм. Специфическим проявлением заболевания является наличие симптома "выпученных глаз", то есть развитие наружной офтальмоплегии, которая наблюдается у 30-50% пациентов. При постановке диагноза важен наследственный анамнез. ДНК-диагностика помогает точно определить заболевание [4, 8].

Дентаторубро-паллидолюисова атрофия является аутосомно-доминантной спиноцереbellарной атаксией, вызванной экспансией CAG-повторов в гене *ATN1*, который расположен на хромосоме 12p13 [2]. Патологические повторы CAG достигают 48 или более повторений, а также возраст начала и клинической тяжести заболевания коррелирует с длиной CAG-повтора. Симптоматика дентаторубро-паллидолюисовой атрофии чрезвычайно полиморфна. Заболевание может начинаться в возрасте от 1-го до 6-го десятилетия жизни и проявляется в виде хорсоатетоза, атаксии, деменций, миоклоний, эпилептических припадков, реже – дистонии [2, 3]. Важную роль в диагностике играют анализ ДНК, методы нейровизуализации, которые позволяют выявить атрофические изменения в покрышке головного мозга [4]. Стоит провести дифференциальную диагностику с болезнью Гентингтона, которая встречается при ювенильном варианте Вестфала, наблюдаемом в 5-10% случаев. Ядро клиники - ригидность мышц, у подростков могут возникать дистония, миоклония, атетоз, судороги; гиперкинезы в виде хореи могут отсутствовать или проявляться только в оромандибулярной мускулатуре. Характерно изменение поведения, снижение памяти, критики. Точный диагноз устанавливается после проведения молекулярно-генетического исследования [4, 8].

В доступных литературных источниках мы не нашли клинических описаний СЦА 1-го типа в сочетании с цервикальной дистонией. Приведенные клинические случаи помогут

врачам-неврологам в их практической деятельности при постановке диагноза в подобных случаях и разработке персонализированного подхода при их ведении.

**Материал и методы исследования.** Работа выполнена в рамках НИР Якутского научного центра комплексных медицинских проблем «Эпидемиологические, медико-генетические аспекты и разработка методов трансляционной и персонализированной медицины при нейродегенеративных заболеваниях в Республике Саха (Якутия)». Материалом для исследования послужили пациенты, включенные в регистр СЦА 1-го типа (n=9) ЯНЦ КМП. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие на исследование.

Тяжесть атаксии оценивали с помощью шкалы оценки и рейтинга атаксии (SARA).

Критерии включения в исследование:

- 1) возраст больных старше 18 лет;
- 2) подтвержденный у пациентов молекулярный диагноз с мутацией в гене *ATXN1*;
- 3) клиническая картина с симптомами мозжечковой атаксии и мышечной дистонии;
- 4) добровольное информированное согласие для включения в исследование.

Критерии исключения:

- 1) отсутствие молекулярного диагноза с мутацией в гене *ATXN1*;
- 2) отсутствие в клинической картине мозжечковой атаксии симптомов мышечной дистонии;
- 3) возраст менее 18 лет;
- 4) отказ пациента от участия в научном исследовании.

В работе использовались методы исследования:

- 1) клинический метод для выявления дебюта и течения атаксии, присоединения симптомов мышечной дистонии;
- 2) генеалогический метод для выявления типа наследования;
- 3) шкала оценки и рейтинга атаксии (SARA);
- 4) статистический метод исследования. Статистическая обработка проведена с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 27 с применением стандартных методов вариационной статистики: вычислены медианы (Me), квартили (Q1; Q3).

**Результаты и обсуждение.** В табл. 1 показаны медианы возраста дебюта заболевания и проявления его клинических синдромов у исследуемых пациентов. Данные таблицы соответствуют показателям работ других научных исследований по СЦА1 [1-3].

Все пациенты имели клинические проявления как мозжечкового синдро-

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованной группы пациентов со спиноцереbellарной атаксией 1-го типа

Показатель	Медиана возраста M(Q1;Q3)
Возраст дебюта заболевания, лет	53(44;59)
Длительность заболевания, лет	14(9;19)
Возраст появления мозжечкового синдрома, лет	32(24;42)
Возраст появления дистонического синдрома, лет	45(32;52)
Шкала SARA, баллы	20(16;25)
Количество N повторов	30(27;30)
Количество патологических повторов	48(42;50)

Таблица 2

Симптомы проявления мозжечкового и дистонического синдрома

Симптомы мозжечкового синдрома	Количество пациентов N	Симптомы дистонии у пациентов с мозжечковым синдромом	Количество пациентов N
Атаксия конечностей и туловища, медленные саккады, скандированная речь, дизартрия, дисфагия	9	Латероколлис	4
		Латероколлис с корригирующим жестом	1
		Латероколлис с дистоническим тремором головы	3

Проявления дистонического синдрома у родителя и сибсов с СЦА 1

Пациент	Число больных сибсов в семье	Проявления дистон.синдрома у родителя и сибсов	Пол	Тип наследования	Место рождения родителя/ место проживания	Число повторов САГ	Ботулинотерапия
1	0	Нет	Ж	АД по линии матери	Намский район/ Амгинский район	28/48	Нет
2	0	Нет	Ж	АД по линии отца	Абыйский р-н	30/52	Нет
3	3	Нет	М	АД по линии матери	Абыйский р-н/ г. Якутск	27/43	Да (с хорошим эффектом)
4	4	Нет	Ж	АД по линии матери	Усть-Алданский р-н/ Усть-Алданский р-н	Неизвестно, т.к. результат утерян пациентом	Нет
5	0	Нет	Ж	АД по линии отца	Ленский район/ Намский район	25/42	Да (с уменьшением дистонического тремора)
6	1	Да, у сестры со СЦА 1 типа	М	АД по линии отца	Таттинский район	30/53	Нет
7	1	Да, у брата со СЦА 1 типа	Ж	АД по линии отца	Таттинский район/ Таттинский район	30/53	Нет
8	2	Нет	Ж	АД по линии матери	Таттинский район/ Таттинский район	29/40	Нет
8	0	Нет	Ж	АД по линии матери	Абыйский район/ г. Якутск	28/43	Да (без значимого эффекта)

ма, так и дистонического синдрома. При этом дистонический синдром проявлялся только фокальной формой мышечной дистонии – цервикальной дистонией с латероколлизом. У одной пациентки он сопровождался корригирующим жестом, у троих пациентов – дистоническим тремором головы (табл. 2).

Результаты генеалогического метода исследования показывают проявления дистонического синдрома у родителей и сибсов пациентов со СЦА 1-го типа (табл. 3).

Пациенты №6 и 7 являются сибсами. При этом у отца, который умер в возрасте 59 лет, не наблюдалось симптомов цервикальной дистонии. Стоит отметить, что у пациентки №7 цервикальная дистония была диагностирована до симптомов атаксии. У родственников остальных пациентов наследственной формы СЦА 1 типа с дистонией не наблюдалось. По генеалогическому наследованию мутация в гене *ATXN1* была передана по материнской линии в 5 случаях, по отцовской - в 4. Больше было уроженцев Абыйского и Таттинского районов, географически расположенных на расстоянии 1800 км друг от друга. Абыйский улус расположен в тундровой Арктической

зоне, а Таттинский - в Центральной зоне Республики Саха (Якутия). Ботулинотерапия была проведена 3 пациентам, с положительным эффектом в 2 случаях. Остальным не проведена по тяжести состояния и несогласию пациентов на проведение процедуры.

**Заключение.** Таким образом, проведенное исследование показало, что при наследственной СЦА 1-го типа могут встречаться проявления мышечной дистонии в виде ее фокальной формы – цервикальной дистонии. Является ли это проявлением клинического полиморфизма или это сочетание двух нейродегенеративных заболеваний, когда оливопонтocerebellарный нейродегенеративный процесс является пусковым механизмом для развития дальнейшей нейродегенерации в определенной области экстрапирамидной системы? Ответ на этот вопрос могут дать дальнейшие молекулярно-генетические исследования, а именно полногеномное секвенирование. Учитывая положительный эффект от применения ботулинотерапии при цервикальной дистонии в практической медицине, данный метод лечения может стать перспективным при ведении пациентов со СЦА 1-го типа и улучшить качество их жизни.

## Литература

- И. Д. В. Аутосомно-доминантные спиноцеребеллярные атаксии в Хабаровском крае: популяционный, клинико-генеалогический, молекулярно-генетический анализ: автореф.. дис. канд. мед. наук. Казань:2020. 24 с.
- I. D.V. Autosomal dominant spinocerebellar ataxias in the Khabarovsk region: population, clinical-genealogical, molecular genetic analysis: abstract of the dis. of a cand. of med. sciences.- Kazan: 2020. 24 p.
- Иллариошкин С.Н., Руденская Г.Е., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д., Ключников С.А. Наследственные атаксии и паралигии. М.: МЕДпрессинформ, 2006. 416 с.
- Ilarioshkin S.N., Rudenskaya G.E., Ivanova-Smolenskaya I.A., Markova E.D., Klyushnikov S.A. Hereditary ataxia and paraplegia. M.: MEDpressinform, 2006. 416 p.
- Клинико-генеалогические и молекулярно-генетические особенности у пациентов со спиноцеребеллярной атаксией 1 типа и дентаторубропаллидолизом атрофией в Якутии / М.А.Варламова, П.С. Назарова, Е.А. Ильинова, и др. // Современные проблемы науки и образования. 2018. №6. С. 7-10.
- Clinical-genealogical and molecular-genetic features in patients with spinocerebellar ataxia 1 type and dentatorubropallidolysis atrophy in Yakutia/ M.A.Varlamova, P.S.Nazarova, E. A. Ilyinova, et al. // Modern problems of science and education. 2018. No. 6. P. 7-9. DOI 10.17513/spno.28147.
- Лихачев С.А., Чернуха Т.Н. Дистонические синдромы: современная клинико-генетическая характеристика. Медицинские новости №1. 2012 С. 24-32.

Likhachev S.A., Charnukha T.N. Republican Research Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk Dystonic syndromes: contemporary clinical and genetic characteristic. Medical news. No.1. 2012 P. 24-32.

5. Распространённость спиноцеребеллярной атаксии 1 типа в Якутии: современное состояние / Фёдоров А.И. [и др.] // Медицинская генетика. 2020. №7. С.29-30

Prevalence of spinocerebellar ataxia type 1 in Yakutia: current state / Fedorov A.I.1., [and others] // Medical genetics. 2020. No.7. P.29-30.

6. Paulson H. Machado-Joseph disease/spinocerebellar ataxia type 3// Handb Clin Neurol. 2012;103:437-449. doi: 10.1016/B978-0-444-51892-7.00027-9. PMID: 21827905; PMCID: PMC3568768.

7. Van Gaalen J, Giunti P, van de Warrenburg

BP. Movement disorders in spinocerebellar ataxias// Mov Disord. 2011 Apr;26(5):792-800. doi: 10.1002/mds.23584. Epub 2011 Mar 2. PMID: 21370272.

8. Morigaki R, Miyamoto R, Matsuda T, Miyake K, Yamamoto N, Takagi Y. Dystonia and Cerebellum: From Bench to Bedside. Life (Basel). 2021 Jul 31;11(8):776. doi: 10.3390/life11080776. PMID: 34440520; PMCID: PMC8401781.

Н.А. Гуляева, В.Д. Адамова, А.С. Делахов, А.Е. Варламов

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЭФФЕКТИВНОГО ПРИМЕНЕНИЯ КЛАПАННОЙ БРОНХОБЛОКАЦИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНОГО С КАЗЕОЗНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ С МНОЖЕ- СТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИ- ВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

DOI 10.25789/YMJ.2024.86.25

УДК 616-002.5:616-035.1

Описан случай эффективного применения метода клапанной бронхоблокации при остро прогрессирующей форме туберкулеза - казеозной пневмонии, у больного с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя туберкулеза.

**Ключевые слова:** туберкулез, способ лечения, клапанная бронхоблокация, эффективность лечения, множественная лекарственная устойчивость, возбудитель туберкулеза.

The article describes a case of effective application of the valvular bronchoblocation method in an acute progressive form of tuberculosis - caseous pneumonia, in a patient with multidrug-resistant tuberculosis pathogen (MDR MBT).

**Keywords:** tuberculosis, method of treatment, valvular bronchoblocation, effectiveness of treatment, multidrug resistance, causative agent of tuberculosis.

**Введение.** Одной из основных преград к достижению успеха по ликвидации туберкулеза является туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью [4]. Клапанная бронхоблокация (КББ) – это малоинвазивный немедикаментозный метод, используемый в комплексном лечении туберкулеза легких и его осложнений. Метод основан на создании лечебной гиповентиляции в пораженном участке легкого с сохранением дренажной функции бронха путем установки в его просвет эндобронхиального клапана (ЭК). ЭК устроен таким образом, что при интенсивном выдохе и кашле воздух и

бронхиальное содержимое выходят через него из заблокированного участка легкого, а при вдохе туда не поступает атмосферный воздух, это и приводит к локальному коллапсу легкого, иногда вплоть до ателектаза. Установка клапана происходит при проведении фибробронхоскопии под общей или местной анестезией [5].

Также в последние годы для ускорения процессов репарации у больных деструктивным туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ и ШЛУ) используется установка эндобронхиальных клапанов [2]. Возможности консервативного лечения у таких пациентов часто исчерпаны, а провести хирургическое лечение возможно только у 15% из них из-за сопутствующих заболеваний и/или распространенности процесса [3]. В настоящее время уже имеется много сообщений об эффективности использования метода клапанной бронхоблокации. Одними из первых были публикации, посвященные лечению полостей распада при инфильтратив-

ной форме туберкулеза, в том числе и с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МБТ) [1].

Приводим пример успешного лечения больного с остро прогрессирующей формой туберкулеза легких – казеозной пневмонией в фазе обсеменения с множественной лекарственной устойчивостью МБТ – с применением КББ в период интенсивной фазы химиотерапии в стационарных условиях.

**Клинический пример.** Пациент А. Возраст 30 лет, механик-автослесарь.

Анамнез болезни: Заболел остро, было повышение температуры тела до 38,5°C, лечился самостоятельно. До заболевания ФЛГ не проходил в течение двух лет. Обратился в поликлинику и в связи с ФЛГ (+) был направлен на компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки (ОГК). Заключение от 21.02.2022: Инфильтративно-деструктивно-очаговые изменения в верхней доле правого легкого, инфильтративно-очаговые изменения в S4,5,6,9,10 правого легкого и в S1-2, 4,5,6 левого легкого.

**ГУЛЯЕВА Надежда Андреевна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск, nagulyaeva15@yandex.ru; **АДАМОВА Валентина Дмитриевна** – студентка 6 курса МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск; **ДЕЛАХОВ Александр Сергеевич** – врач-торакальный хирург ГБУ РС(Я) НПЦ «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева, Якутск; **ВАРЛАМОВ Андрей Евгеньевич** – студент 5 курса МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск.



Анамнез жизни: Родился в улусе. Образование среднее, работал механиком. Женат, в семье 2 детей. Вредные привычки: курит по полпачки в день; алкоголь употребляет, состоит на учете у нарколога с 2020 г. Употребление наркотических средств отрицает. Перенесенные заболевания: ОРВИ. Наличие гепатита, венерических, онкологических заболеваний у себя и родственников отрицает. Хронические заболевания: гастрит. Аллергологический анамнез: на пищу и лекарства не имеется. Гемотрансфузии отрицает. Отморожение в 12 лет кисти правой руки.

Эпидемиологический анамнез: новой коронавирусной инфекцией (НКВИ) не болел. Прививки от COVID-19, гриппа не получал. За последние 14 дней контакт с инфекционными больными отрицает. За пределы РС(Я) не выезжал. Со слов, с больными туберкулезом не контактировал.

Поступил на стационарное лечение в ГБУ РС(Я) НПЦ «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева (г. Якутск) 05.03.2022 с диагнозом казеозная пневмония верхней доли правого легкого с обсеменением. Взят по I группе диспансерного наблюдения МБТ (+), МЛУ МБТ к следующим препаратам: изониазиду, рифампицину, стрептомицину, этамбутолу, пиразинамиду, левофлоксацину, циклоферину, этионамиду, офлоксацину (Н, R, S, E, Z, Lfx, Cs, Eto, Ofx).

Сопутствующие заболевания: Хронический бронхит. Ампутированные культы пальцев правых верхней и нижней конечностей п/п отморожения н/д. Язвенная болезнь желудка. Язва препилорического отдела, ассоциированная НР+, в стадии рубцевания. Дуоденогастральный рефлюкс. Дуоденит.

При поступлении предъявлял жалобы на кашель с пенистой мокротой, повышение температуры тела до 39,5°, слабость, боль в груди, снижение веса на 10 кг за месяц, плохой аппетит.

По данным обследования в общем анализе крови отмечалась анемия (гемоглобин – 99 г/л), лимфоцитопения – 9%, СОЭ – 36 мм/ч. В биохимическом анализе крови повышение СРБ до 216 мг/л.

Микроскопическое исследование мокроты на МБТ положительное. МЛУ к Н, R, S, E, Z, Lfx, Cs, Eto, Ofx от 09.03.2022 методом посева на плотные питательные среды.

Проходил лечение в отделении множественного лекарственноустойчивого туберкулеза. В стационаре получил химиотерапию по интенсивной фазе IV стандартного режима – 240 доз (5 пре-

паратов); бедаквилин (Bq) – 400 мг в сутки, линезолид (Lzd), – 600 мг 1 раз в сутки внутривенно, моксифлоксацин (Mfx) – 400 мг, 1 раз в сутки внутрь, амикацин (Am) – 930 мг 1 раз в сутки, внутрь, деламанид (Dlm) – по 100 мг 2 раза в день.

В связи с распространенностью процесса и устойчивостью к 9 противотуберкулезным препаратам на врачебной комиссии с участием лечащего врача, заведующего отделением и врача-эндоскописта пациент был отобран на клапанную бронхоблокацию. КББ была проведена 11.10.2022 под комбинированным эндотрахеальным наркозом, аппарат FB15 V(3); трахеоскоп №14.

Из протокола: интубация трахеоскопом №14. Слизистая трахеи гиперемирована. Карина острая, подвижная. Слизистая бронхов гиперемирована. В нижних отделах вязкая слизистая мокрота. Санация, аспирация. В просвете правого верхнедолевого бронха (ПВДБ) установлен КББ № 11, фиксация хорошая, КББ функционирует. Устья остальных бронхов прослеживаются до 4-5 порядка, в просвете слизистая мокрота, аспирация. Заключение: КББ ПВДБ. Рекомендовано: противокашлевые препараты, R-контроль.

Объективный осмотр: ЧСС 70 в 1 мин ЧДД 16 в 1 мин. АД 120/70 мм рт. ст., температура 37,5°C. Объективно: общее состояние средней степени тяжести, сознание ясное, положение больного активное, периферические лимфоузлы увеличены, кожный покров чистый, влажный, обычной окраски. Аускультативно дыхание прово-

дится по всем полям, справа хрипы от КББ. Тоны сердца: приглушены, ритмичные. Язык влажный, чистый. Живот не увеличен, мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, эластичной консистенции. Селезенка не увеличена. Периферических отеков нет, мочеиспускание свободное, безболезненное, стул ежедневно, через день, оформленный.

До установления КББ в протоколе исследования КТ ОГК от 11.09.2022 (рис. 1) выявлено, что верхняя доля правого легкого уменьшена в объеме. В S1, S2, частично S3 правого легкого выявляется уплотнение легочной ткани с полостями (размером до 2,1x2,6 см) и просветами бронхов в структуре. В прилежащей легочной ткани прослеживаются малой и средней интенсивности очаги. В S3, S4, S5 правого легкого – уплотнение легочной ткани с просветами бронхов в структуре. В S5, S6, S10 правого легкого, S6, S9 левого легкого определяются средней интенсивности очаги размером до 0,5 см. Бронхи визуализируются до субсегментарного уровня, просветы сегментарных бронхов не изменены.

В верхнем средостении лимфатический узел ретрокаваляного пространства размером до 1,0 см, трахеобронхиального пространства размером до 0,9 см. В плевральной полости свободной жидкости нет.

В протоколе исследования КТ ОГК от 31.10.2022 (рис. 2) выявлена положительная динамика процесса. В динамике отмечается полное рассасывание участков воспалительного уплотнения легочной ткани по типу

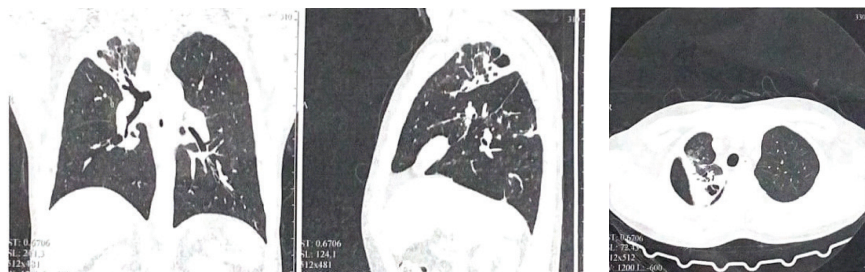


Рис. 1. КТ органов грудной клетки от 11.09.2022 до установки КББ



Рис. 2. КТ органов грудной клетки от 31.10.2022 после установки КББ



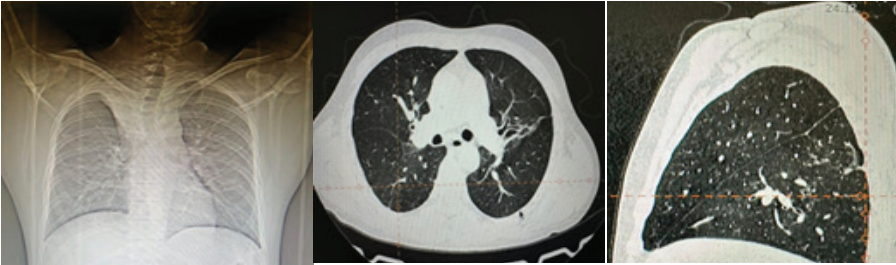


Рис. 3. КТ органов грудной клетки от 15.04.2024

матового стекла, без четких контуров в S4,8,9 правого легкого. Верхняя доля правого легкого уменьшена в объеме, ателектазирована, на уровне ПВДБ прослеживается КББ. В S3, S4, S5 левого легкого – уменьшение объема и уплотнение легочной ткани с просветами расширенных бронхов в структуре, за счет фиброзных изменений. В S5, S6, S10 правого легкого, S6 левого легкого определяются на фоне рассеянные, различных размеров средней интенсивности очаги. В динамике в S6 правого легкого очаги уменьшились в количестве, в S10 правого легкого мелкая тонкостенная полость уменьшилась в размерах до 0,5 x 0,3 см. Бронхи визуализируются до субсегментарного уровня, стенки сегментарных бронхов уплотнены.

Корни структурные. Средостение несколько смещено вправо, трахея также немного изогнута вправо. В средостении имеются лимфатический узел ретрокавального пространства размером до 0,6 см, трахеобронхиального пространства размером до 0,8 см. В плевральной полости свободной жидкости нет.

С 29.11.2022 абациллирован, больной снят с учета бациллярности, так как с июня 2022 г. имел 13 отрицательных результатов посева мокроты на МБТ. Пациент выписан из стационара 30.11.2022, переведен на фазу продолжения до 310 доз амбулаторно. Назначены теризидон (Trd) – 500 мг в сутки, спарфлоксацин (Sfx) – 200 мг в сутки, аминосалициловая кислота (Pas) – 800 мг в сутки до 310 доз.

В выписке из протокола заседания врачебной комиссии № 234 МЛУ от

16.05.2023 диагноз: A16.0 Цирротический туберкулез в/д правого легкого. КББ ПВДБ от 10.11.2022. A18.3 Туберкулез кишечника в стадии затихания I МБТ(-) МЛУ HRSEZLfxCsEtoOfx от 09.03.2022.

В протоколе исследования КТ ОГК от 15.04.2024 (рис. 3) в динамике верхняя доля правого легкого уменьшена в объеме, ателектазирована, в ПВДБ сохраняется клапанный бронхоблокатор. S3, S4, S5 левого легкого уменьшены в объеме за счет фиброзных изменений с расширенными просветами бронхов в структуре. В заключении ателектаз верхней доли правого легкого, состояние после КББ правого верхнедолевого бронха. Формирование фиброателектаза в S3, S4, S5 левого легкого. Очаги в S5, S6, S10 правого легкого. Положительная динамика.

В данное время пациент наблюдается по III группе диспансерного наблюдения, у больного нет приверженности к лечению, посещал врача-фтизиатра не регулярно, деблокация была назначена на конец апреля 2024 г.

**Заключение.** Следует отметить высокую эффективность данного метода в комплексном лечении пациента. На основании представленного клинического наблюдения можно сделать вывод о том, что в случаях, когда у больного имеется множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза и распространенный туберкулезный процесс в легких, в нашем примере казеозная пневмония, целесообразно использовать клапанную бронхоблокацию. Метод временной окклюзии бронхов КББ позволяет добиться закрытия полостей распада,

санации плевральной полости и во многих случаях избежать оперативного вмешательства.

## Литература

1. Еримбетов К.Д., Бектурсинов Б.У., Зетов А.Ш. Эффективность клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни лёгких. 2018 Т. 96, № 4. С.47-51. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-4-47-5

Yerimbetov K.D., Bektursinov B.U., Zetov A.Sh. Effectiveness of valvular bronchial blockade in the complex treatment of patients with extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis // Tuberculosis and Lung Diseases. 2018 Т. 96, No. 4. P.47-51. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-4-47-5

2. Перельман М.И. Фтизиатрия: Национальное руководство / под ред.М.И. Перельман. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 506 с

Perelman M.I. Phthisiology: National guidelines / edited by M.I. Perelman. – М.: GEOTAR-Media, 2007. – 506 p.

3. Федеральные клинические рекомендации по использованию метода клапанной бронхоблокации в лечении туберкулеза легких и его осложнений. М., 2015. 23 с. [http://roftb.ru/netcat\\_files/doks2015/rec7.pdf](http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec7.pdf)

Federal clinical recommendations on the use of the valvular bronchoblockade method in the treatment of pulmonary tuberculosis and its complications. М. 2015. 23 p. [http://roftb.ru/netcat\\_files/doks2015/rec7.pdf](http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec7.pdf)

4. Случай лечения туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью при использовании эндобронхиального клапана. Анализ ошибок при выборе режима химиотерапии / И.А. Бурмистрова, Е.В. Ежова, Х.Б. Дадашева [и др.] // Туберкулез и болезни лёгких. 2021. Т. 99, № 11. С. 66-71. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-66-71>.

A case of treatment of pulmonary tuberculosis with widespread drug resistance using an endobronchial valve. Analysis of errors in choosing a chemotherapy regimen / I.A. Burmistrova, E.V. Yezhova, H.B. Dadasheva [et al.] // Tuberculosis and lung diseases. 2021. Vol. 99. No. 11. P. 66-71. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-66-71>

5. Персонализированное лечение туберкулеза легких с МЛУ/ШЛУ МБТ у подростков / Л.В. Панова, Е.С. Овсянкина, О.В. Ловачева [и др.] // Туб. и болезни легких. 2018. Т. 96, № 2. С. 55-63. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-55-63

Personalized treatment of pulmonary tuberculosis with MDR/XDR MBT in adolescents. Panova L.V., Ovsyankina E.S., Lovacheva O.V. [et al.] // Tub. and lung diseases. 2018. Vol. 96, No. 2. P. 55-63. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-55-63

М.С. Саввина, О.Н. Иванова, Г.М. Мельчанова,  
И.С. Иванова, Т.Е. Бурцева

## БОЛЕЗНЬ ВИЛЛЕБРАНДА В СОЧЕТАНИИ С БОЛЕЗНЬЮ КРОНА У ПОДРОСТКА САХА

DOI 10.25789/YMJ.2024.86.26

УДК 617.741-004.1-053.1

В статье представлен клинический случай болезни Виллебранда в сочетании с болезнью Крона и врожденным пороком сердца у подростка саха, 17 лет. Описание подобных клинических случаев в общедоступной литературе единичны, так как сочетание данных заболеваний практически не встречается. Дебют болезни Крона в 16 лет существенно повлиял на развитие и тяжесть клинических проявлений. Терапия генно-инженерным биологическим препаратом и заместительная терапия позволили достичь клинико-лабораторной ремиссии.

**Ключевые слова:** болезнь Виллебранда, фактор Виллебранда, гемостаз, болезнь Крона, врожденный порок сердца.

The article presents an interesting clinical case of Willebrand's disease in combination with Crohn's disease and congenital heart disease in a 17-year-old Sakha teenager. Such clinical cases are rare in the public literature, since the combination of these diseases is practically not found. The onset of Crohn's disease at the age of 16 significantly affected the development and severity of clinical manifestations. Therapy with a genetically engineered biological drug and substitution therapy made it possible to achieve clinical and laboratory remission.

**Keywords:** Willebrand's disease, Von Willebrand's factor, homeostasis, Crohn's disease, congenital heart disease.

**Введение.** Болезнь Виллебранда (БВ) – это наследственно обусловленное заболевание, которое возникает при количественном или функциональном дефиците фактора Виллебранда. Фактор Виллебранда – это гликопротеин, участвующий в гемостазе, синтезирующийся в эндотелиальных клетках и мегакариоцитах. После транскрипции и трансляции он связывается с образованием димеров и затем пропептид фактора Виллебранда расщепляется и секретируется в просвет сосуда. Фактор Виллебранда функционирует как носитель фактора VIII и помогает в адгезии тромбоцитов и связывании с эндотелиальными компонентами после повреждения сосудов. Любой качественный и количественный дефицит приводит к кровотечению и этот синдром называется болезнью Виллебранда [7, 8, 11].

Наследственными фенотипическими формами болезни Виллебранда являются: тип 1: Аутосомно-доминант-

ное заболевание, вызываемое частичным количественным дефицитом фактора Виллебранда; тип 2: Аутосомно-доминантное заболевание, вызванное несколькими качественными дефектами фактора Виллебранда. Имеет четыре подтипа: 2A – AD (AR), 2B – AD, 2N – AD, 2M – AD. Из них наиболее распространенным является 2A; тип 3: Аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное полным дефектом фактора Виллебранда, где уровни фактора не обнаруживаются, проявляется тяжелым нарушением свертываемости крови [4, 9].

Частота болезни Виллебранда составляет 1% в популяции, распространенность составляет 1-2 чел. на 10 000 населения, при этом тяжелое течение болезни наблюдается у 125 пациентов на 1 млн чел. [3, 10].

Диагностика БВ является сложной и часто требует оценки с помощью инструментов оценки кровотечения, семейного анамнеза и глубоких лабораторных исследований. Симптомы кровотечения не всегда соответствуют уровням фактора Виллебранда или активности фактора Виллебранда или фактора VIII, а также могут варьировать в зависимости от типа, возраста и пола, что усложняет как диагностику, так и лечение [6].

Склонность к кровотечениям обычно пропорциональна степени дефицита фактора Виллебранда и вторичного дефицита фактора VIII, так как фактор Виллебранда является носителем фактора VIII в циркулирующей крови

[5]. Таким образом, при БВ целью лечения является коррекция двойного дефекта гемостаза – нарушения адгезии – агрегации тромбоцитов и нарушения внутренней коагуляции из-за низкого уровня фактора VIII.

Болезнь Крона – хроническое воспалительное заболевание кишечника, с преимущественным поражением подвздошной и толстой кишки, также может поражаться любой отдел желудочно-кишечного тракта. Характеризуется образованием гранулем в пораженном участке кишечника, в дальнейшем захватывает глубокие слои, поражая всю толщу – трансмуральное поражение. Заболевание осложняется системным поражением органов [1,2].

Случаи сочетания болезни Виллебранда и болезни Крона в литературе встречаются редко, и так как оба заболевания разнонаправленно влияют на систему гемостаза и иммунную систему, ведение пациентов должно проводиться мультидисциплинарной бригадой врачей [1].

**Цель исследования:** описать клинический случай течения болезни Виллебранда, болезни Крона и врожденного порока сердца у подростка 17 лет.

Из анамнеза: ребенок с 8 лет состоит на диспансерном учете у гематолога с диагнозом: Болезнь Виллебранда, 1-й тип. В дебюте заболевания отмечались обильные носовые кровотечения с последующей тяжелой анемией (уровень гемоглобина до 40 г/л). Диагноз впервые выставлен в марте 2014 г. на основании анамнеза, ти-

**САВВИНА Майя Семеновна** – к.м.н., с.н.с. Якутского НЦ комплексных медицинских проблем, [maia\\_savvina@mail.ru](mailto:maia_savvina@mail.ru); **ИВАНОВА Ольга Николаевна** – д.м.н., проф. Медицинского ин-та Северо-Восточного федерального ун-та им. М.К. Аммосова; **МЕЛЬЧАНОВА Галина Михайловна** – врач-гастроэнтеролог Педиатрич. центра РБ№1 – Национальн. центра медицины им. М.Е. Николаева; **ИВАНОВА Ирина Семеновна** – студент 5 курса МИ СВФУ; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ; с.н.с. -руковод. лаб. ЯНЦ КМП.

пичных клинических проявлений, характерных лабораторных данных (активированное частичное протромбиновое время (АЧТВ) - 51 с, фактор Виллебранда - 1%, VIII и IX факторы свертывания - 100%). Назначена заместительная терапия: 500 МЕ фактора свертывания крови VIII; 1200 МЕ фактора Виллебранда в режиме профилактики 2 раза в неделю. В 12 лет в 2018 г. выявлен эпизод тяжелой железодефицитной анемии (гемоглобин 40 г/л), купирован назначением парентерального железа внутривенно капельно. В 16 лет в 2022 г. снова обильные носовые кровотечения, снижение аппетита, параклинически - гемоглобин 43 г/л. Находился на стационарном лечении по месту жительства, получил заместительную терапию ЭМОЛТ (эритроцитная масса, обедненная лейкоцитами и тромбоцитами) с положительным клинико-лабораторным эффектом.

Для определения причины анемического синдрома и коррекции терапии по болезни Виллебранда в августе 2023 г. был экстренно направлен в онкогематологическое отделение Педиатрического центра РБ№1-НЦМ им. М.Е. Николаева.

Жалобы при поступлении: со слов матери, заметили черные сгустки в стуле, головокружение, тремор кистей рук. Ребенок не получал заместительную терапию по основному заболеванию из-за сложного венозного доступа.

При осмотре: состояние средней степени тяжести, обусловленное анемическим и астеническим синдромами. Рост 161 см, масса тела 55,4 кг. Частота дыхательных движений 20 в мин. Сатурация 99%. Частота сердечных сокращений 77 уд. в мин. АД 120/65 мм рт. ст. Самочувствие снижено. Аппетит нарушен. Сон спокоен. Сознание ясное. Телосложение правильное. Зев не гиперемирован. Слизистые оболочки рта и зева чистые, бледной окраски. Носовое дыхание свободное. Костно-суставная система без особенностей. Лимфоузлы не увеличены. Грудная клетка правильной формы. Перкуторно - ясный легочный звук по всем полям. Везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Периферических отеков нет.

Осмотрен лор-врачом и детским хирургом для исключения острой хирургической патологии.

Параклинически:

В общем анализе крови от 22.09.2023: гемоглобин (HGB) - 60 г/л (РИ: 120-160 г/л); эритроциты (RBC) -  $2,4 \times 10^{12}/л$  (РИ:  $4,1-5,2 \times 10^{12}/л$ ); тромбоциты (PLT) -  $250 \times 10^9/л$  (РИ:  $150 - 450 \times 10^9/л$ ); лейкоциты (WBC) -  $16,8 \times 10^9/л$  (РИ:  $4,5 - 13 \times 10^9/л$ ); лимфоциты (LYMF) - 12% (РИ 8-10%); моноциты -  $0,4 \times 10^9/л$  (РИ:  $0,05 - 0,4 \times 10^9/л$ ); палочкоядерные нейтрофилы - 8% (РИ: 1-5%); сегментоядерные нейтрофилы - 81% (РИ: 43 - 60 %); эозинофилы - 3% (РИ: 0-5%); определение СОЭ по Панченкову - 20 мм/ч (РИ: 1-15 мм/ч). Заключение: снижение уровня гемоглобина, эритроцитов, лимфоцитов, лейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг лейкоцитарной формулы, повышенное СОЭ.

Время свертывания - 13 мин, АЧТВ - 51 с.

Биохимический анализ крови от 22.11.2023: аланинаминотрансфераза - 10 ед/л (РИ: 00-29,00 ед/л), аспартатаминотрансфераза - 8,9 ед/л (РИ: 00-36 ед/л), С-реактивный белок - 114,9 мг/л (РИ: 0-5 мг/л), общий белок - 65,8 г/л (РИ: 64,00-80,00 г/л), мочевины - 4,00 ммоль/л (РИ: 2,5-6,4 ммоль/л), глюкоза - 5,75 ммоль/л (РИ:  $4,1-5,90$  ммоль/л), креатинин - 49,4 ммоль/л (РИ: 52,0-115,00 ммоль/л). Заключение: Повышение уровня креатинина, С-реактивного белка.

Ультразвуковое исследование брюшной полости от 26.09.2023: Печень не увеличена. Внутривенные желчные протоки не расширены. Сосудистый рисунок сохранен. Печеночные вены не расширены.

Эхокардиография от 28.09.2023: Врожденный порок сердца. Перимембранозный дефект межжелудочковой перегородки. Открытое овальное окно - 0,24 см. Дополнительная трабекула в полости левого желудочка.

Компьютерная томография от 06.10.2023: Очаговых и инфильтративных изменений в паренхиме легких не выявлено.

Колоноскопия от 22.09.2023: Просвет слепой кишки сужен на 1/3 из-за отека баугиниевой заслонки, слизистая баугиниевой заслонки резко отечна и гиперемирована, с множественными язвами до 2,0 см, со свежими подрытыми краями, кратер покрыт фибрином. Устье заслонки спазмировано, непроходимо. Остальные осмотренные участки слизистой ободочной кишки без особенностей. Произведен забор фрагментов слизистой кишечника для проведения гистологического исследования. Микроскопическое опи-

сание: в материале слизистой тонкой кишки обнаружены очаги лимфоидной инфильтрации с единичными лимфоидными фолликулами. Заключение: Терминальный илеит. Болезнь Крона. Активная стадия с язвами и стриктурированием.

На основании жалоб, анамнеза болезни, клинических симптомов и данных лабораторных и инструментальных исследований пациенту выставлен основной клинический диагноз: Болезнь Виллебранда. Тип 1-й. Сопутствующий диагноз: Болезнь Крона. Активная стадия с язвами и стриктурированием. Врожденный порок сердца. Перимембранозный дефект межжелудочковой перегородки. Открытое овальное окно. Дополнительная трабекула в полости левого желудочка. Анемия смешанного генеза, тяжелой степени. Железодефицитная и витамин В12-дефицитная анемия. Клинически сочетание данных заболеваний проявляется выраженным астеническим синдромом.

Назначено лечение: заместительная терапия - фактор свертывания VIII - 500 МЕ, фактор Виллебранда - 1200 МЕ, внутривенно капельно пульс-терапия метилпреднизолон сукцинатом - 500 мг на растворе хлорида натрия. На фоне терапии отмечается клинико-лабораторная положительная динамика. Рекомендовано дообследование в федеральном центре.

В январе 2024 г. пациент прошел обследование в ФГАУ «Национальный медицинский центр здоровья детей» МЗ РФ. Клинический диагноз: Наследственный дефицит фактора VIII. Болезнь Виллебранда. Тип 1-й. Болезнь Крона 1b. Илеит и колит (L3). Стенозирующая форма (B20), без задержки роста (G0). Врожденный порок сердца. Дефект межжелудочковой перегородки - 0,27 см. Перимембранозный дефект межжелудочковой перегородки. Открытое овальное окно - 0,24 см. Дополнительная трабекула в полости левого желудочка. Двусторонняя глухота. Железодефицитная анемия. Витамин В12-дефицитная анемия. Миопия высокой степени.

Иницирована терапия препаратом Адалимумаб (Хумира) 40 мг 1 раз в 2 нед. (каждые 2 нед.) постоянно. В качестве заместительной терапии пациенту рекомендовано продолжить заместительную терапию: Фактор свертывания крови VIII 500МЕ + Фактор Виллебранда (Гемате) в дозировке 1200 МЕ 3 раза в нед.

В динамике - улучшение в общем анализе крови от 26.01.2024 : гемогло-



бин – 124 г/л, эритроциты -  $5,35 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты -  $343 \times 10^9$ /л, лейкоциты -  $6,21 \times 10^9$ /л, лимфоциты – 1,46%, моноциты –  $7,4 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы - 3%, сегментоядерные нейтрофилы - 62%, эозинофилы – 0,04%, определение СОЭ по Панченкову - 9 мм/ч.

Лечение проводится в соответствии с клиническими рекомендациями по двум основным заболеваниям (болезнь Крона и наследственный дефицит фактора свертывания крови VIII и болезни Виллебранда). Комбинированная терапия препаратом Адалимумаб и фактором свертывания крови VIII + фактором Виллебранда (Гемате) способствовала улучшению состояния пациента, нормализации показателей периферической крови.

**Заключение.** В представленном нами клиническом случае состояние ребенка с болезнью Виллебранда осложнено дебютом болезни Крона в 16 лет, клинически проявившимся развитием тяжелой гипохромной анемии на фоне язв толстого кишечника. Терапия болезни Крона генно-инженерным биологическим препаратом и заместительная терапия болезни Виллебран-

да вывели ребенка в стойкую клинико-лабораторную ремиссию. Ведение данного ребенка должно проводиться мультидисциплинарной бригадой, включающей врачей педиатра, гематолога, гастроэнтеролога, кардиолога.

### Литература

1. Гришечкина И.А., Поломошнова Т.Н. Сочетание язвенного колита и болезни Виллебранда (клиническое наблюдение) // Архивь внутренней медицины. 2017. №4. С. 313 – 317. Doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-313-317.
2. Щербакова О.В., Разумовский А.Ю., Шумилов П.В. Болезнь Крона у детей: эпидемиология, классификация, диагностика, показания к операции // Педиатрия. 2017. Т. 96. №6. С. 157 – 165. Doi: 10.24110/0031-403X-2017-96-6-157-165.
3. Scherbakova O.V., Razumovsky A.Y., Shumilov P.V. Crohns disease in children: epidemiology, classification, diagnostic, indications for surgery // Pediatrics. 2017. Т. 96. No. 6. P. 157 - 165.
4. Blood disorders in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: A Review / De Laroche et al. // JACC Cardiovasc Interv. 2019. 12 (1). P. 1 – 11. Doi: 10.1016/j.jcin.2018.09.041.

4. Diagnosis and management of acquired von Willebrand disease in Heart disease: a review of the literature / Petricevic M. [et al.] // Thorax Cardiovasc Surg. 2020. 68(3). P. 200 – 211. Doi: 10.1055/s – 0038 – 1673670.

5. Federici A.B. The safety of plasma – derived Von Willebrand / factor VIII concentrates in the management of inherited Von Willebrand disease // J. Exp. Opin. on Drug Saf. 2009. Vol.8. P. 203 – 210. Doi: 10.1517/14740330902719481.

6. Higher rates of bleeding and use of treatment products among young boys compared to girls with von Willebrand disease / Karon Abe et al. // J. Hematology. 2020. V95 (1). P. 10 – 17. Doi.org. 10.1002/ajh. 25656.

7. Management of von Willebrand disease in patients undergoing total hip and knee arthroplasty / Yagmour K.M. [et al.] // J Perioper Pract. 2019. 29(9). P. 266 – 269. Doi: 10.1177/1750458918820793.

8. Mechanisms of thrombocytopenia in platelet-type von Willebrand disease / Bury L. [et al.] // Haematologica. 2019. 104(7). P. 1473 – 1481. Doi: 10.3324/haematol. 2018.200378.

9. Mezzano D., Quiroga T. Diagnostic challenges of inherited mild bleeding disorders: a bait for poorly explored clinical and basic research // J. Thromb Yaemost. 2019. Feb.; 17(2). P. 257 – 270. Doi: 10.1111/jth. 14363.

10. Sabih A., Babiker H.M. Von Willebrand disease // Stat Pearls Publishing; 2021. Jan. PMID: 29083708.

11. Von Willebrand factor / ADAMTS-13 interactions at birth: implications for thrombosis in the neonatal period / Katneni U.K. [et al.] // J Thromb Haemost. 2019. 17(3). P. 429 – 440. Doi: 10.1111/jth. 14374.

С.Н. Алексеева, В.Б. Егорова, Т.Е. Бурцева, В.А. Саввина, Т.Ю. Протопопова, А.Ю. Шатрова

## ИНТРАДУРАЛЬНАЯ ЛИПОМА У НОВОРОЖДЕННОГО

DOI 10.25789/УМЖ.2024.86.27

УДК 616.006.326.03

Инtradуральная липома (липома спинного мозга) – редкая доброкачественная опухоль в спинном мозге, состоящая из белой жировой ткани. В статье представлен редкий клинический случай инtradуральной липомы у новорожденного.

**Ключевые слова:** новорожденный, инtradуральная липома, спинной мозг, синдром фиксированного спинного мозга, кожный придаток, оперативное лечение.

Intradural lipoma (spinal cord lipoma) is a rare benign tumor in the spinal cord consisting of white fatty tissue. The article presents a clinical case of intradural lipoma in a newborn.

**Keywords:** newborn, intradural lipoma, spinal cord, tethered spinal cord syndrome, skin appendage, surgical treatment.

**АЛЕКСЕЕВА Саргылана Николаевна** – к.м.н., зам. дир. Перинатальн. центра РБ №1- Национальн. центра медицины им. М.Е. Николаева; доцент Медицин. ин-та Северо-Восточного федеральн. ун-та им. М.К. Аммосова, sargylyana@mail.ru; **ЕГОРОВА Вера Борисовна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ; с.н.с.-руковод. лаб. Якутского НЦ КМП; **САВВИНА Валентина Алексеевна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ; зам. дир. Педиатрич. центра РБ №1- НЦМ; **ПРОТОПОПОВА Туяра Юрьевна** – врач-неонатолог высшей категории РБ №1- НЦМ; **ШАТРОВА Алена Юрьевна** – ординатор кафедры МИ СВФУ.

**Введение.** Инtradуральная липома – это редкая доброкачественная опухоль из белой жировой ткани внутри спинного мозга. Данное образование дизэмбриогенетического генеза расположено в пояснично-крестцовой области, исходит из конуса спинного мозга. В клинической картине инtradуральной липомы встречаются: рудиментарные придатки (хвостик), гипертрихоз, подкожное образование в поясничной области мягко-эластич-

ной консистенции. Инtradуральные липомы ограничивают подвижность спинного мозга, что называется синдромом фиксированного спинного мозга [4,5].

Синдром фиксированного спинного мозга (СФСМ) – это комплекс патологической симптоматики, которая вызвана натяжением спинного мозга из-за фиксации его каудального отдела [3]. В 1976 г. невролог Хоффман опубликовал наблюдения типичных

симптомов у 31 пациента. У детей истинная частота встречаемости неизвестна, по некоторым данным - 0,8-1,4 случая на 1000 живорождённых [2,6]. К факторам риска относится дефицит фолиевой кислоты в первом триместре беременности. СФСМ проявляется нарушением чувствительности и двигательной функции нижних конечностей, нарушением функции органов таза, кожными симптомами в поясничной области [1]. Хирургическое лечение заключается в устранении факторов фиксации: удаление патологической ткани (липома, дермальный синус), иссечение патологически измененной конечной нити. Чем раньше проведена операция, тем меньше риск развития тяжелых неврологических нарушений у пациента в будущем.

Ниже представлен **клинический случай** новорожденного с врожденным пороком костно-мышечной системы и синдромом фиксированного спинного мозга.

Ребенок родился у женщины 26 лет, от 1-й беременности, которая протекала в 1-м триместре на фоне анемии 1-й степени (принимала мальтофер), во 2-м триместре на фоне одышки. Наблюдалась у кардиолога с нарушением ритма сердца - частая одиночная экстрасистолия с эпизодами бигеминии, тригеминии, квадригеминии, лечение не получала. Учитывая резус-отрицательную принадлежность крови - группа АВ(IV) Rh(-), в 30 недель проведена резус-иммунизация. Пренатальная ультразвуковая диагностика, проведенная в скрининговые сроки, без особенностей. Мальчик родился от первых самопроизвольных родов в сроке 39,1 недели, в головном предлежании, после медикаментозной подготовки родовых путей мифепристонном. Состояние ребенка при рождении удовлетворительное, оценка по шкале Апгар 8/10 баллов. Физические параметры соответствуют гестационному возрасту: масса тела при рождении 3300 г, длина тела 54 см, окружность головы 34 см, окружность груди 33 см. Из особенностей течения родов - длительный безводный период 12 ч, воды светлые. С первых часов жизни ребенок на грудном вскармливании. Во время первичного осмотра новорожденного в родовом зале особое внимание привлекло мягкотканное образование размерами 1,5x1,5 см в крестцовой области, с верхушки которого отходит «хвостик» длиной до 2,0 см (рис.1).

Из анамнеза матери ребенка известно: на учете в женской консуль-



**Рис. 1.** Мягкотканное образование в крестцовой области

тации с ранних сроков беременности, посещения регулярные. Вредные привычки, травмы, операции, гемотрансфузии отрицает. Гинекологические заболевания - киста яичника, цистэктомия в 2022 г. Общие заболевания - ветряная оспа, краснуха, ОРЗ, хронический бронхит. Эпидемиологический анамнез спокоен. В зарегистрированном браке, мужу 25 лет, здоров, наследственность не отягощена.

На 3-и сут жизни новорожденный мальчик для дальнейшего обследования и лечения переведен из отделения новорожденных в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей (ОПННД) с диагнозом: Врожденный порок костно-мышечной системы неуточненный (Q 79.9).

На момент осмотра в ОПННД масса тела мальчика 2980 г (убыль массы тела 9%). Состояние средней степени по заболеванию. На осмотре активный, крик эмоциональный, глаза открывает. Телосложение пропорциональное. На грудном вскармливании. Мышечный тонус физиологический, рефлексы вызываются, d=s. Рефлексы опоры, автоматической ходьбы, подошвенный рефлекс - симметричные, физиологичные. Голова округлой формы. Большой родничок 1,0x1,0 см. Швы плотные. Кожные покровы с желтушностью 3-4 зона по Крамеру, элементы токсической эритемы по всему телу. По билитесту 50/40 ЕД. Назначена непрерывная фототерапия. Пупочный остаток в скобке, перимбиликальная область без признаков воспаления. Дыхание аускультативно пуэрильное, хрипов нет. ЧД 56 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 140 в мин. Живот мягкий, доступен пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Мочится самостоятельно в подгузник. Стула на осмотре не было. НПО по мужскому типу, яички в мошонке. Нарушений функций органов таза за время наблюдения не отмечалось.

Ребенок осмотрен хирургом (1-е сут жизни): образование крестцовой области. Назначено МРТ-исследование для исключения связи с позвоночным каналом, с последующим решением об оперативном лечении.

Консультирован нейрохирургом: интрадуральная липома на уровне S 4,5. Фиксированный спинной мозг. Образование кожи в ягодичной области справа. Рекомендована МРТ поясничного и крестцового отделов позвоночника.

Параклинически: В общем анализе крови на 4-е сут отмечается умеренный ретикулоцитоз, остальные показатели за весь период наблюдения в пределах возрастной нормы. В биохимическом анализе крови с 4-х сут жизни отмечается гипербилирубинемия за счет непрямой фракции билирубина. Показатели кислотно-основного состояния крови в пределах референсных значений. Общий анализ мочи без особенностей.

Ультразвуковое исследование головного мозга, органов брюшной полости, шейного отдела позвоночника - без патологий. По УЗИ вилочковой железы - умеренное увеличение за счет ширины. Эхокардиография без особенностей.

Электрокардиограмма - ритм синусовый с ЧСС 155 в мин. ЭОС - резко вправо. Блокада задней ветви ножки пучка Гиса. Нарушение внутрижелудочковой проводимости. Усилены потенциалы правого желудочка.

Заключение МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника и спинного мозга: на уровне S 4,5 определяется интрадуральная липома размерами 5x6x11мм. К липоме фиксирован спинной мозг. В мягких тканях ягодичной области справа на коже определяется мягкотканая структура размером 18x4 мм.

Проведено оперативное вмешательство на 11-е сут жизни (рис.2): в отделении детской хирургии под местным обезболиванием новокаин 0,5% 0,2 мл электроножом отсечен кожный придаток копчиковой области, с нало-



**Рис. 2.** 3-и сут после оперативного удаления кожного придатка

жением 1 шва. Через 10 дней - снятие шва, послеоперационная область без особенностей.

Гистология кожного придатка: кожа с подлежащей фиброзно-жировой тканью.

Ребёнок выписан на 14-е сут. С массой тела 3608 г. Состояние удовлетворительное, на грудном вскармливании. Кожные покровы субиктеричные, с регрессом. Послеоперационная область без воспаления.

На основании клинико-лабораторных проявлений и данных МРТ выставлен основной клинический диагноз: Синдром фиксированного спинного мозга: интрадуральная липома на уровне S4, S5. Фиксированный спинной мозг. Врожденный кожный придаток копчиковой области (Q 06.8). Сопутствующий: Неонатальная желтуха новорожденных (P59.0).

Заключение. Проведение ультразвуковой пренатальной диагностики аппаратом экспертного класса позволило бы заподозрить данную патологию внутриутробно и направить беременную на дополнительное обследование - МРТ плода, а также психологически подготовить мать к родам с такой патологией у ребенка. Данный клинический случай обращает внимание врачей неонатальной и педиатрической помощи на наличие такого синдрома, как синдром фиксированного спинного мозга. Проявляется кожными симптомами в поясничной области; нарушением бо-

левой и тактильной чувствительности нижних конечностей; нарушением тазовых функций, которые могут проявиться в любом возрасте [1]. У данного пациента оперативным путем удален кожный придаток крестцовой области, который никак не сообщался с каналом спинного мозга.

Спинальные липомы нередко являются частью комплекса врожденных аномалий, в связи с этим требуется дополнительная нейровизуализация головного и спинного мозга, для исключения краниоспинального дизрафизма.

Диспансерное наблюдение на амбулаторном этапе при интрадуральных липомах после оперативного лечения - наблюдение у невролога, педиатра, уролога, ортопеда, окулиста. МРТ-контроль через три месяца после операции. При отсутствии признаков рецидива фиксации спинного мозга МРТ показана ежегодно до трех лет.

## Литература

1. Батаева Е.П. Клинический случай нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у ребенка на фоне липомы спинного мозга/ Е.П. Батаева, А.Ю. Зеленева, Л.Р. Калинина // Дальневосточ. медицин. ж-л. 2016. № 4. С.101-103.
2. Bataeva E.P. A clinical case of neurogenic bladder dysfunction in a child with spinal cord lipoma/E.P. Bataeva, A.Yu. Zeleneva, L.R. Kalina // Far Eastern Medical Journal. 2016. No. 4. P.101-103.
3. Зябров А.А. Синдром фиксированного спинного мозга (клиника, диагностика, хирургическая коррекция, ближайшие и отдаленные результаты) в детском возрасте: автореф. дисс... канд.мед.наук. СПб, 2012. 26 с.
4. Zhabrov A.A. Fixed spinal cord syndrome (clinic, diagnosis, surgical correction, immediate and long-term results) in childhood: abstract. Dissertation of the Candidate of Medical Sciences. St. Petersburg, 2012. 26 p.
5. Клинические рекомендации РФ 2013-2017 (Россия) «Диагностика и лечение синдрома фиксированного спинного мозга у детей». СПб, 2015. 18 с.
6. Clinical recommendations of the Russian Federation 2013-2017 (Russia) «Diagnosis and treatment of fixed spinal cord syndrome in children». St. Petersburg, 2015. 18 p.
7. Синдром фиксированного спинного мозга: современные представления об этиологии и патогенезе, клинической картине, диагностике и лечении (обзор научных публикаций)/ В.Г. Воронов, Э.Ф. Сырчин, А.А. Зябров [и др.]// Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2011. - №2 (28). С. 53-65.
8. Fixed spinal cord syndrome: modern ideas about the etiology and pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment (review of scientific publications)/ V.G. Voronov, E.F. Syrchin, A.A. Zhabrov [et al.]// Neurosurgery and neurology of childhood. 2011. No. 2 (28). - P. 53-65.
9. Хачатрян В.А. Об актуальных проблемах патогенеза, диагностики и лечения синдрома фиксированного спинного мозга (аналитический обзор)/ В.А. Хачатрян, К.В. Сысоев // Нейрохирургия и неврология детского возраста. - 2014 - №3. - С. 76-87.
10. Khachatryan V.A. On the actual problems of pathogenesis, diagnosis and treatment of fixed spinal cord syndrome (analytical review)/V.A. Khachatryan, K.V. Sysoev // Neurosurgery and neurology of childhood. 2014. No.3. P. 76-87.
11. Aqrabawi HE (2005) Incidence of neural tube defect among neonates at King Hussein Medical Center Jordan // Eastern Mediterranean health journal, 2005, Jul;11(4):819-23.



М.Б. Куцый, Н.М. Кругляков, Г.И. Багжанов, К.К. Губарев,  
Н.Э. Альтшулер, К.А. Попугаев

## ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ВКЛАД СВОЕВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ И КОРРЕКЦИИ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ ДИСФУНКЦИИ В ИСХОД ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ МЕМБРАННОЙ ОКСИГЕНАЦИИ У ПАЦИЕНТОК С ТЯЖЕЛОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В РАННЕМ ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

DOI 10.25789/YMJ.2024.86.28

УДК 616.921.5

Представлен случай своевременного выявления и адекватной коррекции надпочечниковой дисфункции, вызванной критическим состоянием (НДВКС) у роженицы с внебольничной двусторонней полисегментарной пневмонией тяжелой степени, с применением экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО).

На фоне комбинированного лечения норадреналином и гидрокортизоном была достигнута ранняя стабилизация гемодинамики, септических осложнений.

Своевременная и адекватная коррекция надпочечниковой дисфункции при развитии критического состояния дает возможность снизить тяжесть состояния реанимационного больного и улучшить результаты лечения.

**Ключевые слова:** критическое состояние, гидрокортизон, кортизол, экстракорпоральная мембранная оксигенация, надпочечники, адренокортикотропный гормон, гипотиреоз, тироксин.

A case of timely detection and adequate correction of adrenal dysfunction caused by critical illness (CAD) in a woman in labor using extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) has been presented.

Against the background of combined treatment with norepinephrine and hydrocortisone, early stabilization of hemodynamics and septic complications was achieved.

Timely and adequate correction of adrenal dysfunction during the development of a critical condition makes it possible to reduce the severity of the condition of an intensive care patient and improve treatment results.

**Keywords:** critical illness, hydrocortisone, cortisol, extracorporeal membrane oxygenation, adrenal glands, adrenocorticotropic hormone, hypothyroidism, thyroxine.

ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна», Москва: **КУЦЫЙ Михаил Борисович** – к.м.н., ассистент кафедры Медико-биолог. ун-та инноваций и непрерывного образования, mkutsyy@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0096-905X>, **КРУГЛЯКОВ Николай Михайлович** – зав. отделением, врач анестезиолог-реаниматолог, nik160@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5011-6288>, **БАГЖАНОВ Герман Игоревич** – ассистент кафедры, bag\_g1992@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-3363-5195>, **ГУБАРЕВ Константин Константинович** – к.м.н., руководитель Центра ЭКМО, зав. отд., kkgubarev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9006-163X>, **АЛЬТШУЛЕР Натаван Эльшад** – к.м.н., ассистент кафедры Медико-биолог. ун-та инноваций и непрерывного образования, natavan.altshuler@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5646-0055>.

**ПОПУГАЕВ Константин Александрович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна», зам. директора – руковод. регионально-сосудистого центра ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, stan.popugaev@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0003-1945-323X>.

**Введение.** Респираторный дистресс-синдром (РДС), ассоциированный с повреждением легких вирусом гриппа Н1N1-РДС, может вызвать быстрое и практически тотальное поражение легких [2]. В связи с длительным восстановлением газообмена в легких при Н1N1-РДС возрастает риск возникновения потребности в вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ВВ ЭКМО). Сочетание первичного вирусного и вторичного воспалительного поражений легких обуславливает развитие сочетания вирусно-бактериального сепсиса с полиорганной дисфункцией (ПОД), одним из компонентов которой может являться надпочечниковая дисфункция, вызванная критическим состоянием (НДВКС) [11]. НДВКС определяет тяжесть состояния пациентов и исход их заболевания [4, 6]. Своевременная и адекватная коррекция НДВКС часто улучшает исход заболевания у реанимационных пациентов [5-7]. Однако проблема надпочечниковой дисфунк-

ции (НД) остается за скобками направлений интенсивной терапии, реализуемых лечащей командой отделения реанимации. В настоящем описании клинического случая впервые демонстрируется значимость своевременной диагностики и адекватного лечения НДВКС у роженицы с тяжелым течением внебольничной пневмонии, потребовавшей проведения ВВ ЭКМО.

**Материалы и методы исследования.** Пациентка после родоразрешения с внебольничной двусторонней полисегментарной пневмонией тяжелой степени, потребовавшей применения ЭКМО.

**Результаты и обсуждение.** Пациентка Л., 37 лет, 28 недель беременности на 15-е сут болезни с диагнозом острый гнойный правосторонний средний отит была госпитализирована в ЛОР-отделение областной больницы. На 3-и сут госпитализации на фоне проводимого лечения состояние ухудшилось: кашель со светлой мокротой, одышка, слабость. При осмотре дыха-

ние спонтанное, частота дыхательных движений (ЧДД) 37 раз в мин, сатурация  $O_2$  в артериальной крови 60% при инсуффляции увлажненном  $O_2$  10 л/мин. По лабораторным данным: кислотно-щелочное равновесие артериальной крови: pH 7,39; парциальное давление углекислого газа 30,7 мм рт. ст.; напряжение кислорода в артериальной крови 43 мм рт. ст.; концентрация лактата 3,76 ммоль/л; дефицит оснований 5 мм рт. ст. Ввиду дыхательной недостаточности (ЧДД) >35 раз в минуту, респираторный индекс <90%, парциальное давление  $O_2$  <60 мм рт. ст.) пациентка переведена на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Гемодинамика после перевода на ИВЛ была нестабильной, поддерживалась норадреналином 0,1 мкг/кг/мин. Артериальное давление (АД) 119/64 мм рт. ст. Рентгенография органов грудной клетки – признаки двусторонней полисегментарной пневмонии. В связи с прогрессирующей внутриутробной гипоксией плода выполнена операция: экстренная лапаротомия, кесарево сечение в нижнем маточном сегменте. На 4-е сут госпитализации (19-е сут болезни) состояние пациентки крайне тяжелое, седация, проводится ИВЛ, менингеальных симптомов и грубой очаговой симптоматики не определяется. При микробиологическом исследовании мокроты выявлена *Acinetobacter baumannii*, мазок со слизистой ротоглотки показал возбудителя вируса гриппа H1N1. Проводимая терапия: антибактериальная, противовирусная, седативная, блокаторы протонной помпы, диуретики, низкомолекулярные гепарины, инфузионная терапия, дотинекс, иммуноглобулин, парацетамол.

На 5-е сут госпитализации (20-е сут болезни), учитывая прогрессирование дыхательной недостаточности, нарастание гипоксемии при увеличении фракции  $O_2$  до 100% и давление в конце выдоха до 12 см  $H_2O$ , было принято решение об инициации вено-венозной экстракорпоральной оксигенации (ВВ ЭКМО) с последующим переводом в этот же день на сановацией в центр ЭКМО (ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – ФМБЦ имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства).

На момент перевода в центр ЭКМО (С0) состояние больной оценивалось как крайне тяжелое, по шкале APACHE II составляло 20 баллов, по шкале SOFA – 12 баллов. По результатам компьютерной томографии го-

ловы выявлено субарахноидальное кровоизлияние. Седация, анальгезия и миорелаксация в период наблюдения проводились дексдором, квеа-типином, прегаболином, морфином 1% 1 мл, ардуаном 4 мг. Температура 37,1°C. По результатам компьютерной томографии органов грудной, брюшной полости и таза выявлена картина двустороннего инфильтративного процесса в легких с субтотальным поражением паренхимы. По лабораторным данным: гемоглобин 93 г/л, эритроциты  $3,16 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты  $12,2 \times 10^9/л$ , тромбоциты  $208 \times 10^9/л$ , прокальцитонин > 0,05. ИВЛ в режиме Bi-Vent/APRV со следующими параметрами: ЧДД 19 в мин, положительное давление в конце выдоха 12 см вод. ст., фракция  $O_2$  40%, дыхательный объем 350–400 мл, давление пиковое – 27 см  $H_2O$ , сатурация  $O_2$  99–100%. Параметры ВВ ЭКМО: обороты 2880 мл /мин, объем 4,60 л/мин, фракция  $O_2$  4 л/мин. Гемодинамика нестабильная, проводилась инфузия норадреналина в дозе 0,27 мкг/кг/мин. АД – 113/62 мм рт. ст., ЭКГ – ритм синусовый. Проведена диагностика надпочечниковой дисфункции (НД). На основании клинико-лабораторных и инструментальных данных состояние было расценено как септическое с развитием септического шока. Уровень кортизола и адренокортикотропного гормона (АКТГ) в плазме крови составили: кортизол (1837 нмоль/л) и АКТГ (3 пг/дл). В соответствии с существующими рекомендациями по лечению пациентов с септическим шоком в день поступления в центр ЭКМО в схему лечения был включен гидрокортизон в начальной дозе 300 мг (100 мг в/в болюсно, далее по 50 мг каждые 6 часов) [7].

Таким образом, тяжесть состояния пациентки была обусловлена H1N1-РДС и потребовала ВВ ЭКМО, ПОД (церебральной, дыхательной, сердечно-сосудистой, почечной, кишечной, а также эндокринной). На следующие сутки проведения ЭКМО пациентка была выведена из седации, сознание восстановилось. Длительность ВВ ЭКМО составила 11 сут. За этот период при оценке тяжести состояния к С11 (день отлучения от ЭКМО) по шкале SOFA она снизилась до 4 баллов. Уровень лейкоцитоза снизился до  $11,2 \times 10^9/л$ , С-реактивного белка до 59 мг/л. Уровень прокальцитонина и лактата нормализовались к 3-м сут проведения ЭКМО.

Гемодинамика также стабилизировалась на 3-и сут проведения ЭКМО. Положительная динамика в состоянии

пациентки позволила начать снижать респираторную поддержку на С6 проведения ЭКМО, а завершить саму процедуру ЭКМО на 11-е сут. На С1 ЭКМО гидрокортизон вводили в дозе 200 мг/сут по 50 мг, в/в, болюсно, 4 раза в сутки. На этом фоне потребность в норадреналине ко 2-м сут наблюдения снизилась с полной ее отменой к 3-м сут, когда доза гидрокортизона составила 100 мг/сут. На 4-е сут проведения ЭКМО доза гидрокортизона составила 50 мг/сут, на 5-е сут в связи со стабилизацией гемодинамики гидрокортизон был отменен. При этом уровень натрия в плазме крови составил на протяжении 4 сут 152–144 нмоль/л. При динамической оценке уровня кортизола его концентрация в плазме составила на С1 – 1704 нмоль/л, С3 – 641,00 нмоль/л, С5 – 296 нмоль/л, С7 – 347 нмоль/л, С9 – 452 нмоль/л и в день отлучения от ЭКМО – 547 нмоль/л. Уровень АКТГ в плазме крови составил на С1 2 нг/дл, С3 – 1 нг/мл, С5 – 10 нг/мл, С7 – 28,1 нг/мл, С9 – 29 нг/мл, в день отлучения от ЭКМО – 28,9 нг/мл. На 18-е сут от момента поступления в центр ЭКМО пациентка была переведена в отделение с последующей выпиской.

Представленное клиническое наблюдение впервые иллюстрирует применение гидрокортизона при применении ЭКМО в раннем послеродовом периоде. У беременных и рожениц проблема эндокринной дисфункции еще более усложняется. Особенности течения заболевания у обсуждаемой пациентки демонстрируют, что есть острая необходимость продолжать исследования по более глубокому пониманию патофизиологии инфекции при беременности. Беременность часто является не только исходно иммунодефицитным состоянием, способным привести к развитию инфекции, но и меняет ответ со стороны эндокринной системы в организме женщины, в том числе в системе гипоталамус–гипофиз–надпочечники. Данный анализ позволяет предположить, что у беременных в критическом состоянии быстро происходит истощение синтеза эндогенного кортизола и повышение резистентности рецепторов к нему, что можно рассматривать как проявление НДВКС [9]. Во время септического шока у беременных сверхактивный иммунный ответ приводит к гипервоспалению, вызывая вазодилатацию, гипотензию. При таких условиях противовоспалительные свойства гидрокортизона являются привлекательным терапевтическим вариантом для лечения сепсис-опосредованной гипо-

тензии у рожениц. Колебания уровня АКТГ, общего кортизола при развитии критического состояния характеризуют его фазы. Острая фаза чаще всего характеризуется повышенным уровнем АКТГ и вследствие этого повышением концентрации кортизола. Для подострой фазы характерна, напротив, устойчиво-высокая концентрация общего кортизола при низкой концентрации АКТГ. В острой фазе критического состояния существенное увеличение уровня кортизола на первых этапах вызвано АКТГ и характеризуется стресс-реакцией [10]. В случае развития синдрома ПОД критическое состояние входит в подострую (до 14–21 сут), а после в хроническую фазу (более 14–21 сут) [3, 12]. В подострой и хронической фазах критического состояния отмечается концентрация кортизола часто выше верхней границы нормы на фоне угнетенного уровня АКТГ [10]. Вероятно, в данном случае гиперпродукция кортизола путём обратной отрицательной связи подавляет синтез и секрецию АКТГ. Данную лабораторную картину мы наблюдали у пациентки в день поступления в ЭКМО-центр. В то же время необходимо учитывать, что высокая концентрация кортизола не всегда выступает критерием адекватности функционирования системы гипоталамус–гипофиз–надпочечники–ткань-мишень, поскольку может иметь место кортикостероидная резистентность [8, 1].

**Заключение.** Таким образом, в нашем наблюдении было показано, что при длительном анамнезе заболевания, приведшем к развитию КС и применению ЭКМО, а также при нестабильной гемодинамике, требующей применения вазопрессоров, нельзя исключать надпочечниковую дисфунк-

цию (не ориентируясь на показатели уровня АКТГ и кортизола). Учитывая свойства гидрокортизона, необходимо снижать исходно рекомендованную схему лечения (300 мг/сут - первые сутки, далее по 200 мг/сут последующие сутки) после снижения и полной отмены норадреналина, коррекция дозы гидрокортизона требует контроля уровня натрия в плазме крови. Длительность введения гидрокортизона после отмены норадреналина зависит от целевых значений артериального давления и уровня натрия. В частности, пациентке потребовалось три дня для компенсации надпочечниковой функции.

### Литература

1. Меркулов В.М., Меркулова Т.И. Изоформы рецептора глюкокортикоидов, образующиеся в результате альтернативного сплайсинга и использования альтернативных стартов трансляции МРНК // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2011;15(4):631-632.
2. Merkulov V. M., Merkulova T. I. Glucocorticoid receptor isoforms formed as a result of alternative splicing and the use of alternative mRNA translation starts // Vavilov Journal of Genetics and Selection. 2011;15(4):631-632.
3. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа / А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, А.Л. Черняев [и др.] // Пульмонология. 2014;(5):11-19. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-5-11-19>
4. Federal guidelines on diagnosis and management of severe influenza on behalf of Russian Respiratory Society / Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Chernyaev A.L., Osipova G.L., Samsonova M.V. // PULMONOLOGIYA. 2014;(5):11-19. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-5-11-19>
5. Adrenal function and dysfunction in critically ill patients. / Téblick A., Peeters B., Langouche L., den Berghe G.V. // Nat Rev Endocrinol. 2019;15(7):417-427. PMID: 30850749 <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0185-7>
6. Correlation and Prognostic Assessment of Low T3 Syndrome and Norepinephrine Dosage for Patients with Sepsis: A Retrospective Single-Center (Cohort) Study / Zhang J.G., Fu S.M., Liu F. [et al.] // Int J Gen Med. 2022 May 10;15:4837-4847. doi: 10.2147/IJGM.S362748. PMID: 35585999; PMCID: PMC9109978.
7. CRICS-TRIGGERSEP Network. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock / Annane D. [et al.] // N Engl J Med. 2018 Mar 1;378(9):809-818. doi: 10.1056/NEJMoa1705716. PMID: 29490185.
8. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in Critically Ill Patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) / Annane D., Pastores S. M., Rochwerg B. [et al.] // Crit Care Med. 2017;45(12):2078-2088. PMID: 28940011 <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002737>.
9. Guidelines for the Diagnosis and Management of Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI) in Critically Ill Patients (Part II): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017 / Pastores S.M., Annane D., Rochwerg B. // Crit Care Med. 2018 Jan;46(1):146-148. doi: 10.1097/CCM.0000000000002840.
10. Schwingshackl A., Meduri G.U. Rationale for prolonged glucocorticoid use in pediatric ARDS: what the adults can teach us // Front Pediatr. 2016;4:58. PMID: 27379217 <https://doi.org/10.3389/fped.2016.00058>
11. Sepsis in pregnancy and the puerperium. / Burlinson C.E.G., Sirounis D., Walley K.R., Chau A. // Int J Obstet Anesth. 2018 Nov;36:96-107. <http://doi:10.1016/j.ijoa.2018.04.010>.
12. Téblick A., Langouche L., Van den Berghe G. Anterior pituitary function in critical illness // Endocr Connect. 2019; 8 (8): R131-R143. doi:10.1530/EC-19-031
13. The occurrence and impact of bacterial organisms complicating critical care illness associated with 2009 influenza A(H1N1) infection / Muscedere J., Ofner M., Kumar A. [et al.] // Chest. 2013 Jul;144(1):39-47. doi: 10.1378/chest.12-1861. PMID: 23392627.
14. Van den Berghe G., de Zegher F., Bouillon R. Acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1998; 83(6): 1827–34. doi: 10.1210/jcem.83.6.4763.



Е.А. Ткачук, Т.А. Астахова, Л.В. Рычкова, О.В. Бугун,  
Т.А. Белогорова, Т.В. Таскаева

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БОЛЕЗНИ ГЕНТИНГТОНА

DOI 10.25789/UMJ.2024.86.29

УДК 616.8-056.76

В статье представлен клинический случай болезни Гентингтона с целью проведения анализа причин затруднений в установлении диагноза. Приведены этиопатогенетические основы возникновения заболевания. Отмечено, что болезнь Гентингтона относится к заболеваниям, вызванным экспансией tandemных микросателлитных повторов. Показано, что в результате синтезируется мутантный белок гентингтин, который играет важную роль в формировании нервной системы у эмбриона.

Клинический случай описан у ребенка с диагнозом болезни Гентингтона (форма Вестфала), подтвержденной молекулярно-генетическим исследованием: обнаружены CAG-повторы в первой аллели гена *HTT*. Отмечено, что при диагностике важным моментом является определение типа наследования и определение эффекта Шермана и антиципации.

**Ключевые слова:** болезнь Гентингтона, гентингтин, эффект Шермана, антиципация.

The article presents a clinical case of Huntington's disease with the aim of analyzing the causes of difficulties in making a diagnosis. The etiopathogenetic basis of the disease is given. It is noted that Huntington's disease is a disease caused by the expansion of tandem microsatellite repeats. It has been shown that as a result, a mutant huntingtin protein is synthesized, which plays an important role in the formation of the nervous system in the embryo.

A clinical case is described in a child diagnosed with Huntington's disease (Westphal form), confirmed by molecular genetic research: CAG repeats were detected in the first allele of the *HTT* gene. It is noted that during diagnosis, an important point is to determine the type of inheritance and determine the Sherman effect and anticipation.

**Keywords:** Huntington's disease, huntingtin, Sherman effect, anticipation.

**Введение.** Распространенность нейродегенеративных заболеваний вызывает серьезную озабоченность ученых всего мира, и изучение течения и клинических прогнозов является весьма актуальным.

Болезнь Гентингтона (БГ) – тяжелое наследственное дегенеративное заболевание нервной системы, которое характеризуется прогрессирующим течением наследственных заболеваний нервной системы, моторными, когнитивными и психическими расстройствами. Ярким клиническим проявлением БГ являются экстрапирамидные гиперкинезы. Заболевание передается по аутосомно-доминантному типу наследования и характеризуется полной пенетрантностью, антиципацией, а также эффектом отцовской передачи [3].

В основе заболевания лежит увеличение тринуклеотидных повторов CAG гена *HTT*, расположенных на 4-й хромосоме в 1-м экзоне (4p.16.3). Ген кодирует белок гентингтин, играющий важную роль в формировании нервной системы у эмбриона. Гентингтин является крупным белком с молекулярной массой 348 кД и состоит из нескольких доменов. Есть мнение, что гентингтин обеспечивает передачу сигналов клетками, поддерживает везикулярный транспорт, синаптическую передачу, участвует в регуляции клеточной аутофагии и апоптоза, ассоциации и диссоциации внутриклеточных белков [1]. Экспрессия гентингтина преобладает в головном мозге (нейронах стриатума, бледного шара, таламуса, коры головного мозга, глиальных клетках). Также он экспрессируется в яичках, сердце, печени и легких [6]. В клетке белок локализуется преимущественно в ядре и окружающей ядро цитоплазме. Однако гентингтин считается плохо изученным белком и функции его мало описаны.

Белок гентингтин в первом экзоне в норме содержит до 35 повторов CAG, каждый из которых кодирует глутамин в составе белка. Увеличение повторов CAG свыше 35 приводит к увеличению содержания глутамина в составе полиглутаминового участка белка. Аномально удлиненный за счет глутамина гентингтин теряет свои нормальные свойства, теряет четвертичную структуру, образует внутриклеточные ами-

лоидоподобные включения за счет полиглутаминовой агрегации. В результате измененный белок проникает в клеточные ядра, инициируя нейродегенерацию. Механизмами нейродегенерации являются оксидантный стресс, микроглиальная активация, эксайтотоксичность (токсичность глутамина), митохондриальная дисфункция, апоптоз, нарушения морфологии и физиологии нейрональных транспортных систем, дисрегуляция транскрипции, нарушение функций белков, агрегирующих с мутантным гентингтином [6].

В результате запущенных молекулярно-генетических механизмов развиваются тяжелые клинические проявления, которые во многом определяются количеством глутаминовых остатков гентингтина и качеством имеющихся компенсаторных механизмов.

**Материалы и методы исследования.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ИЦ ПЗСРЧ (протокол № 6 от 04.03.2023). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Представляем **клинический случай** болезни Гентингтона.

Ребенок (мальчик), 13 лет, жалобы на нарушение речи, памяти и концентрации внимания (с тенденцией к ухуд-

ИЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека (ИЦ ПЗСРЧ), Иркутск: **ТКАЧУК Елена Анатольевна** – д.м.н., с.н.с.; проф. Иркутского ГМУ МЗ России, zdogowie38@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7525-2657, **АСТАХОВА Татьяна Александровна** – к.м.н., н.с., ORCID: 0000-0003-1427-4734, **РЫЧКОВА Любовь Владимировна** – д.м.н., чл.-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0003-2910-0737;

Клиника ИЦ ПЗСРЧ: **БУГУН Ольга Витальевна** – д.м.н., гл. врач, ORCID: 0000-0001-7716-014X, **БЕЛОГОРОВА Татьяна Альбертовна** – зав. отд., ORCID: 0000-0001-7429-7992, **ТАСКАЕВА Татьяна Владимировна** – невролог, ORCID: 0000-002-0310-5612.

шению), на медлительность, произвольные и нерегулярные движения в различных группах мышц (преимущественно в руках), "вращательные" движения телом. Также отмечается низкая мотивация к обучению, длительное засыпание, бруксизм (редко).

С вышеизложенными жалобами наблюдается у невролога с 2021 г. после госпитализации в ноябре 2021 г. в психоневрологическое отделение ОГКУЗ ИОДКБ (Иркутская областная детская клиническая больница). Обследован генетиком. По итогам госпитализации был поставлен диагноз: Энцефалопатия неуточненная с когнитивными нарушениями. Сопутствующий диагноз: легкая умственная отсталость без выраженных нарушений поведения; двигательные расстройства; миопия высокой степени; сложный миопатический астигматизм.

Находился на обследовании и лечении в ОГКУЗ ИОКПБ №1 (Иркутская областная клиническая психиатрическая больница №1). Диагноз: Умственная отсталость легкая со стойкими выраженными нарушениями астенического, пассивно-зависимого типов, с выраженным психическим инфантилизмом, выраженными эмоционально-волевыми нарушениями на фоне резидуальной органической недостаточности ЦНС (дизонтогенетического, нейродегенеративного генеза) с двигательными стереотипами.

Для дальнейшего наблюдения направлен на госпитализацию в Клинику Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека.

Ребенок от 3-й беременности. Первая беременность – мальчик, 22 года (здоров), вторая беременность - медицинский аборт. 3-я беременность протекала на фоне угрозы прерывания. Роды самостоятельные в срок 40 недель. Оценка по шкале Апгар 7-8 баллов. Масса тела при рождении 3686 г, рост 53 см. Выписан из родильного дома с диагнозом перинатальное поражение центральной нервной системы (ЦНС) смешанного генеза. Грудное вскармливание получал до 1 года. Нервно-психическое развитие протекало с задержкой. В генеалогическом анамнезе по отцовской линии (у отца и деда) отмечается болезнь Гентингтона.

**Объективно.** На момент осмотра нарушений со стороны соматических органов не выявлено. Отмечается снижение массы тела - 40,2 кг при росте 156,3 см, индекс массы тела (ИМТ) 16,5, однако по WHOAnthroPlus масса тела в норме.

Основная тяжесть заболевания определяется неврологической патологией. Обоняние не нарушено, видит. Реакция зрачков на свет живая, движение глазных яблок в полном объеме, ослаблена конвергенция. Глазные щели D=S. Тригеминальные точки безболезненные. Лицо симметрично. Чувствительность на лице сохранена. Жевательные мышцы напрягает достаточно, жует медленно. Слух сохранен. Нистагма нет. Глоточный рефлекс положительный. Низкое стояние дужек мягкого неба. Движения головы в полном объеме. Язык по средней линии, с легкой девиацией влево. Движения в полном объеме. Мышечный тонус изменен по экстрапиримидному типу в мышцах рук. Мелкая моторика недостаточна. Сила мышц достаточная. Сухожильные и периостальные рефлексы с рук оживлены D=S, с ног оживлены D=S. Патологических рефлексов нет. Менингеальные знаки отрицательны. Дермографизм красный, стойкий. В позе Ромберга устойчив. Координационные пробы: пальценосовую, коленно-пяточную пробу выполняет медленно, не промахивается. Пальпация паравертебральных точек и перкуссия остистых отростков безболезненны. Походка грубо не нарушена. Ходьбу на пятках, носках, прыжки осуществляет. Дермографизм красный, стойкий, отмечается гипергидроз ладоней и стоп. Чувствительных нарушений не выявлено. Функцию тазовых органов контролирует. Отмечаются произвольные и нерегулируемые движения в руках. В месте, времени, личности ориентируется. На осмотр реагирует позитивно, в вербальный контакт вступает, отвечает односложно. Отмечается нарушение звукопроизношения. Инструкции выполняет после повторения. Отмечается снижение интеллектуальных функций.

Проконсультирован эндокринологом: нарушений со стороны эндокринной системы не обнаружено. УЗИ (ультразвуковое исследование) щитовидной железы и УЗИ надпочечников без особенностей.

Проведена интерференционная ЭМГ (электромиограмма) мышц голени: в покое регистрируется спонтанная активность потенциалов фибрилляции справа, после тонических проб отмечаются фибрилляции и псевдомиотонические разряды (рисунок).

Электромиография мышц голени ребенка (фибрилляции и псевдомиотонические разряды)

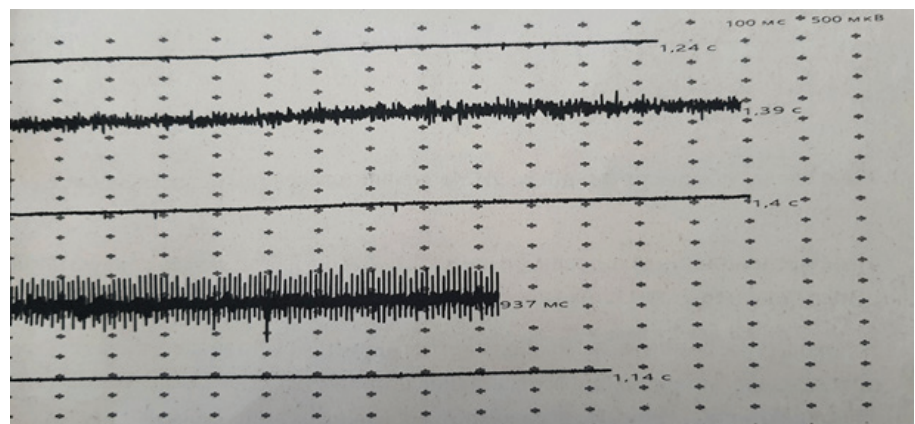
На ЭЭГ (электроэнцефалограмме) отмечаются умеренные изменения биоэлектрической активности, альфаритм значительно дезорганизован, преобладает в правой затылочной области, с частотой 9,6-11,4 Гц и амплитудой до 41 мкВ. Эпилептиформной активности не зарегистрировано.

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) отмечается картина наружной, открытой, умеренно выраженной гидроцефалии, диффузные сигналы от головок хвостатых ядер и скорлупы с обеих сторон. Выявлены косвенные признаки внутричерепной гипертензии.

Ребенок проконсультирован генетиком. Предположительный диагноз: болезнь Гентингтона, форма Вестфалия. Направлен на генетическое обследование в гене *HTT*.

При генетическом обследовании на болезнь Гентингтона обнаружены 77 CAG-повторов в первой аллели гена *HTT* (соответствует выраженной экспансии) и 15 во второй аллели (соответствует норме). Подтвержден диагноз: болезнь Гентингтона, форма Вестфалия. Назначено лечение.

**Обсуждение результатов.** Клинические проявления болезни Ген-



Электромиография мышц голени ребенка (фибрилляции и псевдомиотонические разряды)

тигтона хорошо и подробно описаны. Характерная клиническая симптоматика, аутосомно-доминантный тип наследования и прогрессирующее течение заболевания позволяют с высокой точностью предположить у пациента наличие БГ. Немаловажными дополнительными признаками, позволяющими заподозрить БГ, являются эффект отцовской передачи, эффект Шермана (возможность увеличения количества повторов в каждом последующем поколении) и, как следствие, антиципация (эффект утяжеления клинических проявлений болезни). Однако «золотым стандартом» верификации диагноза является ДНК-диагностика с определением количества CAG-повторов в аллелях гена *HTT* [2]. Диагностическим значением являются более 36 копий тринуклеотидных CAG-повторов.

Важная роль гентингина у живых организмов подчеркивается тем фактом, что гомологичные белки, кодируемые гомологами гена *HTT*, были обнаружены у многих животных, начиная с простейших. Это крупный белок с молекулярной массой 348 кД, состоящий из нескольких доменов. В настоящий момент известны его основные функции. Гентингин необходим для поддержания клонального потенциала нейрональных стволовых клеток во время процесса нейральной индукции (в эксперименте нокаутные по гену *HTT* мыши погибали до начала развития нервной системы). Гентингин контролирует взаимодействие между нейроэпителиальными клетками; участвует в формировании белкового каркаса, взаимодействуя с  $\beta$ -тубулином и связывается с микротрубочками, локализуется на полюсах веретена во время митоза (контролируя ориентацию веретена), регулирует процессы внутриклеточного транспорта (при взаимодействии с комплексом динеин/динактин). Известно, что гентингин является регулятором транскрипции, влияя на нейротропный фактор мозга (BDNF) через регуляцию транскрипционного фактора REST/NRSF, который негативно влияет на регуляцию BDNF. Межнейрональная функция гентингина важна для правильного формирования возбуждающих синапсов коры и полосатого тела [7, 8].

Формирование мутантного гентингина вызывает протеолиз и формирование токсичных глутаминовых фрагментов гентингина, агрегирующихся в клетке, нарушается транскрипция за счет ингибирования активности ацетилтрансферазы гистонов, конденса-

ции хроматина и BDNF (нейротрофин, стимулирующий и поддерживающий развитие нейронов), нарушается белковый гомеостаз и митохондриальная функция, снижается продукция АТФ, нарушается аксональный транспорт, синаптическая передача и транспорт органелл (митохондрий, аутофагосом и синаптических везикул), нарушается синаптическая пластичность и формируется эксайтотоксичность, а за счет нарушения захвата глутамата астроцитами возникает дисфункция нейроглии [5].

Все это приводит к тяжелым неврологическим изменениям. В данном клиническом случае обнаруженные 77 тринуклеотидных CAG-повторов вызвали тяжелые неврологические изменения в раннем возрасте. Первые клинические проявления можно было увидеть сразу после рождения, что было зафиксировано как перинатальное поражение ЦНС, отставание в нервно-психическом развитии. Однако до 10-летнего возраста нейродегенеративные изменения развивались относительно медленно, ребенок посещал общеобразовательную школу и только в 7-м классе был переведен в коррекционную школу.

Несмотря на то, что ребенок был неоднократно обследован, диагноз удалось установить только к возрасту 13 лет. Это связано с трудностями определения типа наследования [4], ввиду того, что семья проживает без отца и не имеет сведений о состоянии его здоровья и здоровья его родственников. После неоднократных обследований специалистов матери все же удалось вспомнить о некоторых отклонениях в нервно-психическом состоянии отца и бабушки со стороны отца. При этом было отмечено, что у бабушки нервно-психическое состояние было нарушено меньше, чем у отца ребенка. Это позволило заподозрить наличие болезни экспансии тандемных микросателлитных повторов и в итоге поставить диагноз.

**Заключение.** Своевременная диагностика болезни Гентингтона – важный аспект в оказании медицинской помощи пациентам. Часто болезненные экспансии тандемных микросателлитных повторов вызывают затруднения в диагностике, как и заболевания нейродегенеративного характера. Основным инструментом, помогающим установить правильный диагноз, является определение типа наследования. Однако препятствием в его определении являются трудности в

сборе (или невозможности сбора) генеалогического анамнеза, что значительно увеличивает время диагностики заболевания. Основополагающими признаками, позволяющими заподозрить болезнь экспансии, являются эффект Шермана и антиципация, и именно на них надо в первую очередь обращать внимание при диагностике. Важным моментом в диагностике наследственной патологии является своевременное консультирование пациента генетиком и его обследование в специализированном отделении наследственной патологии.

*Авторы выражают благодарность Клинике Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека за возможность набора клинического материала.*

## Литература

- Иллариошкин С.Н., Ключников С.А., Вигонт В.А., Селиверстов Ю.А., Казначеева Е.В. Молекулярный патогенез болезни Гентингтона. Биохимия. 2018; 83(9): 1299-310. [ Illarioshkin S.N., Klyushnikov S.A., Vigont V.A., Seliverstov Yu.A., Kaznacheeva E.V. Molecular pathogenesis of Huntington's disease. Biochemistry. 2018; 83(9): 1299-310. DOI: <http://doi.org/10.1134/S032097251809004X>
- Иллариошкин С.Н., Ключников С.А., Селиверстов Ю.А. Болезнь Гентингтона. М.: Атмосфера; 2018, 472 с [ Illarioshkin S.N., Klyushnikov S.A., Seliverstov Yu.A. Huntington's disease. M.: Atmosphere; 2018, 472p.
- Ключников С.А. Болезнь Гентингтона. Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна. 2020; 1(3): 139-158. [ Klyushnikov S.A. Huntington's disease. Neurological Journal named after L.O. Badalyan. 2020; 1(3): 139-158. <https://doi.org/10.17816/2686-8997-2020-1-3-139-158>
- Ткачук Е.А., Семинский И.Ж. Методы современной генетики. Байкальский медицинский журнал. 2023;2(1):60-71. [ Tkachuk E.A., Seminsky I.Zh. Methods of modern genetics. Baikal Medical Journal. 2023;2(1):60-71. [oi.org/10.57256/2949-0715-2023-1-60-71](https://doi.org/10.57256/2949-0715-2023-1-60-71)
- Gauthier LR, Charrin BC, Borrell-Pagès M, Dompierre JP, Rangone H, Cordelières FP, De Mey J, MacDonald ME, Lessmann V, Humbert S, Saudou F. Huntingtin controls neurotrophic support and survival of neurons by enhancing BDNF vesicular transport along microtubules. Cell. 2004 Jul 9;118(1):127-38. doi: 10.1016/j.cell.2004.06.018.
- Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. Cell. 1993; 72(6): 971-83. DOI: [http://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90585-e](http://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90585-e)
- Jones KR, Reichardt LF. Molecular cloning of a human gene that is a member of the nerve growth factor family. Proc Natl Acad Sci U S A. 1990 Oct;87(20):8060-4. doi: 10.1073/pnas.87.20.8060.
- OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim>



---

Выход в свет 30.06.2024. Формат 60x84 1/8. Физ.л.15. Тираж 100 экз.

Отпечатано с готового оригинал-макета в типографии "СМИК".  
Адрес типографии: г. Якутск, ул. Орджоникидзе, 50.

